

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1909

THÈSE

N°

362

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

Alexandre VINIT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MARÉTINE

DANS LE

Traitement des Pyrexies Tuberculeuses

Président : M. Albert ROBIN, professeur.

<i>Juges</i>	{	MM. DEBOVE	} professeurs.
		GILBERT-BALLET	
		RICHAUD, agrégé.	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement Médical.

PARIS

H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, ÉDITEURS

9, rue de l'Eperon, 9

1909

1346

362

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1909

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

Alexandre VINIT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA MARÉTINE

DANS LE

Traitement des Pyrexies Tuberculeuses

Président : M. Albert ROBIN, professeur.

Juges { MM. DEBOVE
GILBERT-BALLET } professeurs.
RICHAUD, agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement Médical.

PARIS

H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, ÉDITEURS

9, rue de l'Eperon, 9

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen	M. LANDOUZY
	Professeurs	MM.
Anatomie.....		NICOLAS
Physiologie.....		CH. RICHET
Physique médicale.....		GARIEL
Chimie organique et chimie générale.....		GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....		{ BRISSAUD
		DEJERINE
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....		PIERRE MARIE
Histologie.....		PRENANT
Opérations et appareils.....		HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET
Thérapeutique.....		GILBERT
Hygiène.....		CHANTEMESSE
Médecine légale.....		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER
		{ HAYEM
		DIEULAFOY
Clinique médicale.....		{ DEBOVE
		LANDOUZY
Maladies des enfants.....		HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
		{ PIERRE DELBET
		QUENU
Clinique chirurgicale.....		{ RECLUS
		SEGOND
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		ALBARRAN
		{ PINARD
		BAR
Clinique d'accouchement.....		{ RIBEMONT-DES-
		SAIGNES
Clinique gynécologique.....		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....		A. ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
AUVRAY.	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BALTHAZARD	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BRANCA	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BESANÇON FERN.	GOSSET	LÉPER	RENON
BRINDEAU	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BROCA ANDRÉ	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
BRUMPT	JEANSELME	MARION	SICARD
CARNOT	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CASTAIGNE	LABBÉ MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	
CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de ma reconnaissance
pour leur grande bonté et leur dévouement de
tous les instants.*

*Que ce modeste travail soit pour eux le gage
de mon amour le plus grand.*

A MON FRÈRE ANTONY

Externe des Hôpitaux de Paris

A TOUS MES PARENTS. — A MES AMIS

A MONSIEUR ET MADAME LE TELLIER

Petit témoignage d'une grande affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Professeur de clinique thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

Qu'il soit assuré de notre très vive reconnaissance, pour nous avoir fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre thèse.

INTRODUCTION

« Abaisser la fièvre des tuberculeux, disait LASÈGUE, c'est commencer à les guérir ». Il est en effet très rationnel qu'on s'attache à traiter des symptômes et à lutter ainsi d'une façon détournée contre la tuberculose, cette maladie qui fait tant de victimes, ce mal dont on a découvert la raison, le bacille, mais dont le spécifique est encore à trouver.

Or, parmi les symptômes sous lesquels la phthisie nous révèle son existence, il en est un particulièrement intéressant, tant au point de vue de ses formes qu'au point de vue de sa pathogénie : la fièvre. Et, s'il est un sujet qui ait été fouillé, soit dans un but thérapeutique, soit dans un but scientifique, c'est bien cette fièvre.

On comprend d'ailleurs que ce syndrome ait attiré de tout temps l'attention des cliniciens et des physiologistes ; sa gravité dans certains cas, sa fréquence, ses symptômes l'expliquent assez. Les tuberculeux voient leur existence empoisonnée par cette fièvre qui les ronge et les affaiblit ; aussi en en délivrant les malades, on peut, dans une certaine mesure, les soustraire à un travail de dénutrition qui, abandonné à lui-même, va précipiter la consommation.

En arrêtant cette fièvre, on peut diminuer la durée d'interruption dans le traitement fondamental, sauvegarder les fonctions gastriques, et prévenir ainsi bien des complications.

Aussi de tout temps les médecins se sont-ils attachés à combattre cette fièvre, et bien nombreux sont les moyens préconisés pour atteindre ce but.

Aujourd'hui le traitement comporte deux grandes indications ; une thérapeutique hygiénique — la cure d'air et de repos — et une thérapeutique médicamenteuse, l'usage des antithermiques.

A ce propos nous ne pouvons que citer l'opinion de DAREMBERG lorsqu'il disait : « la découverte des nouveaux antithermiques est un des plus grands progrès que l'on ait fait de notre temps, dans le traitement médicamenteux de la tuberculose pulmonaire. »

Pendant une année d'internat dans les Hôpitaux de Grenoble, dans le service de M. le Docteur GAUTIER, nous avons pu étudier à ce point de vue tout spécial l'action d'un remède nouveau, la « Marétine », qui possède la propriété d'être un antithermique précieux et sûr. Les résultats que nous avons obtenus feront l'objet de ce travail.

Au terme de nos études médicales, nous sommes heureux de pouvoir aujourd'hui profiter de l'occasion qui nous est offerte, et remercier les Maîtres dont nous avons recueilli les leçons, soit dans les Hôpitaux de Grenoble soit à la Faculté de Médecine de Paris.

Pendant nos années d'internat et d'externat nous avons

pu mettre à profit l'enseignement si éclairé de MM. les professeurs : GIRARD, PORTE, CIBERT, PERRIOL, GOTTELAND, JACQUEMET, COMTE, BERTHOLLET, TRAVERSIER et TERMIER ; qu'ils reçoivent l'assurance de notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'ils ont toujours montrée à notre égard.

M. le Professeur DESCHAMPS qui a guidé nos premiers pas dans l'ophtalmologie, nous permettra ici de lui exprimer notre vive reconnaissance.

M. le professeur DARIER a également droit à toute notre gratitude, pour nous avoir accepté comme assistant dans sa clinique ophtalmologique. Il s'est montré pour nous le plus aimable des maîtres, en nous dirigeant dans nos études et en nous donnant chaque jour de précieux conseils.

Nous avons eu l'avantage de faire notre stage d'accouchement à la clinique Baudelocque, dans le service de M. le professeur PINARD ; le souvenir de son enseignement pratique si clair, celui de ses cliniques magistrales, restera toujours présent à notre esprit, et nous sera un guide précieux dans l'avenir ; qu'il veuille bien agréer l'assurance, qu'en le remerciant de ses sages conseils et de ses savantes leçons, nous accomplissons un devoir bien agréable.

Nous garderons également un souvenir ineffaçable de MM. les professeurs MARFAN, DIEULAFOY, POZZI, WIDAL, TERRIEN, dans le service desquels nous avons eu l'avantage de nous rendre quelquefois.

M. le professeur Albert ROBIN a daigné accepter la présidence de cette thèse ; nous avons trouvé auprès de lui

l'accueil le plus bienveillant. Que ce maître éminent, veuille bien accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

C'est M. le Docteur GAUTIER, médecin des Hôpitaux de Grenoble, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse ; c'est sous sa direction que nous avons entrepris ce modeste travail ; en le remerciant bien vivement nous nous estimerons toujours heureux d'avoir pu profiter de ses leçons et de ses conseils expérimentés.

L'étude de la marétine dans les pyrexies tuberculeuses peut se diviser en plusieurs parties qui font l'objet de chapitres distincts :

Dans un premier, nous ferons une étude succincte de la fièvre en général et en particulier chez les phtisiques.

Dans un deuxième, nous donnerons un court exposé historique de la marétine.

Dans un troisième, nous résumerons les principaux antipyrétiques employés dans la fièvre bacillaire.

Dans un quatrième, nous donnerons les caractères physico-chimiques de la marétine.

Dans un cinquième, nous parlerons de son action physiologique, de son élimination et de sa toxicité.

Dans un sixième, nous aurons en vue son action thérapeutique, son administration et sa posologie.

Dans un septième, nous relaterons nos observations personnelles avec quelques courbes thermiques.

Dans le huitième nous essayerons d'en tirer quelques conclusions pratiques.

CHAPITRE I

Nous croyons utile au début de ce travail, d'étudier d'une façon un peu complète la fièvre en général, et chez les phthisiques en particulier. Des notions pathogéniques et des modalités cliniques que nous décrirons plus loin, nous serviront pour préciser l'action physiologique et thérapeutique du médicament auquel nous consacrons cette thèse.

DE LA FIÈVRE EN GÉNÉRAL

Définition et Historique.

Il est assez difficile de donner de la fièvre une définition exacte. En effet, si tout le monde sait ce que c'est que la fièvre, soit pour en avoir éprouvé les symptômes, soit pour les avoir constatés chez d'autres, personne ne connaît sa nature intime. C'est un ensemble de phénomènes tellement complexes, que, comme le fait remarquer M. le professeur BOUCHARD, « il est souvent difficile de juger si tel de ses éléments appartient en propre à l'état fébrile, ou n'est pas plutôt un accident spécial à la maladie qui l'engendre ».

Le phénomène qui dans la fièvre a toujours et par dessus tout frappé les observateurs, c'est la chaleur excessive de la peau du fébricitant. Quant aux causes de cet excès de chaleur, de tout temps on a cherché à les expliquer, et les explications ont subi d'une époque à l'autre l'influence des doctrines médicales régnantes.

HIPPOCRATE, dont la théorie était toute humorale, attribuait la fièvre à l'altération des humeurs.

GALIEN considérait la fièvre comme une chaleur contre nature, existant par elle-même (?) et qui va jusqu'au cœur.

Après la découverte de la circulation par HARVEY en 1828, on fit jouer avec BOERHAVE, un grand rôle à l'accélération de la circulation, au grand mouvement des fluides qui partent du cœur, ce dernier, irrité par une cause morbifique, et par la résistance que lui opposent les vaisseaux obstrués, par l'augmentation de la consistance du sang ou les altérations qui surviennent dans sa composition.

Pour Ambroise PARÉ, les fièvres étaient « intempératures chaudes et sèches, excitées et allumées au cœur, et d'iceluy départies à tout le corps par les conduits des artères ».

Au 18^e siècle, les médecins cherchèrent beaucoup plus à élucider l'étiologie que la pathogénie, ou la physiologie pathologique de la fièvre. Ils accordaient une influence considérable à une série de causes, telles que le chaud, le froid, l'humidité, etc., dont chacune d'elles imprimait à la fièvre une expression symptomatique particulière.

Au commencement du 19^e siècle, on chercha dans les lésions des organes le substratum de la fièvre.

BROUSSAIS s'efforça de détruire la doctrine des fièvres essentielles ; pour lui toute fièvre est due à une inflammation, à une irritation, et la plus importante, celle qu'il retrouve partout c'est la gastrite ou gastro-entérite.

Les idées de BROUSSAIS régnèrent jusqu'à la seconde moitié du dernier siècle.

Mais peu à peu l'analyse plus exacte des faits, l'usage du thermomètre en clinique, les expériences de CLAUDE BERNARD et des physiologistes sur les vaso-moteurs, les analyses de l'urine des fébricitants, les recherches de Leyden sur l'augmentation de l'excrétion de l'acide carbonique chez les mêmes malades, enrichirent peu à peu la physiologie pathologique de la fièvre.

L'étude de la pathogénie de ce syndrome entraînait-elle aussi dans une phase nouvelle ; d'abord avec les recherches de WEBER sur la fièvre traumatique, puis avec l'avènement de la bactériologie et les travaux de CHARRIN et RUFFER, sur les produits solubles microbiens qui élèvent la température.

Grâce à tous ces travaux, grâce à l'expérimentation, on est arrivé dans ces dernières années, à une conception pathogénique assez précise de la fièvre.

Les données les plus récentes que nous possédons sur ce sujet ont été réunies dans une série de leçons professées en 1893 par M. le professeur BOUCHARD, et dans l'excellent

article, consacré à la fièvre par M. GUINON, dans le traité de pathologie générale de M. BOUCHARD.

ETUDE CLINIQUE DE LA FIÈVRE

Avant d'aborder cette étude, nous rappellerons que la production, comme la régulation de la chaleur, sont sous la dépendance du système nerveux général, cependant que les corps opto-striés sont la partie du névraxe, dont les lésions expérimentales agissent le plus énergiquement sur cette fonction.

Quoi qu'il en soit, l'élévation de la température est l'élément le plus frappant et le plus constant de la fièvre. Mais cette élévation s'accompagne d'une série d'autres phénomènes que nous allons passer successivement en revue.

1^o *Hyperthermie*. — C'est la caractéristique dominante de la fièvre, c'est elle qui commande la plupart des symptômes fébriles. Pour étudier ce qui lui appartient en propre, on a cherché à dégager l'hyperthermie de tout élément infectieux en réalisant l'échauffement artificiel.

Les troubles constatés sont alors : de l'angoisse, de l'oppression, un malaise qui va jusqu'à l'agitation, de la jactitation, un besoin de s'élancer dehors ; puis viennent la faiblesse, l'accablement profond, une rougeur et une congestion vive de la peau. A ce moment la sudation se produit, mais son action réfrigérante ne suffit plus ; le cœur s'agite, le pouls devient incomptable, la respiration est très fréquente ; alors apparaissent la céphalée, de violents

éblouissements, l'obnubilation de la vue, la défaillance ; la mort ne tarde pas à arriver ; la polypnée se ralentit et des convulsions précèdent l'arrêt du cœur et de la respiration . Un certain nombre de ces phénomènes se retrouvent dans la fièvre ; mais les troubles nutritifs que produit l'élévation de température, diffèrent de ceux de la maladie fébrile.

Dans l'hyperthermie simple, le premier acte est l'oxydation. Nous allons voir qu'il n'en est pas de même dans la fièvre.

2^o *La nutrition dans la fièvre.* — Dans la fièvre, le premier acte consiste dans la destruction de la matière et les fermentations intra-cellulaires : l'oxydation vient ensuite (Bouchard).

a) *Les urines* : Nous n'insisterons pas sur leurs caractères extérieurs bien connus : diminution de quantité, augmentation de densité, coloration plus forte.

L'urée fournie par un kilogramme de fébricitant est plus abondante que celle éliminée par le même poids d'homme normal à la diète.

Les matières extractives sont considérablement augmentées, surtout relativement à l'urée, d'où l'on peut conclure que l'oxydation se fait moins bien dans la fièvre que dans l'état normal et que dans l'hyperthermie.

L'acide urique n'obéit à aucune règle fixe ; il augmente cependant quand la fonction respiratoire est troublée (pneumonie, pleurésie, etc.).

Les matières minérales constitutives des cellules augmentent dans l'urine. Le rapport de la potasse et de la soude

est interverti. Enfin l'urine fébrile est plus chargée en produits toxiques (BOUCHARD, WEILL), et en matières colorantes. Elle contient ordinairement de l'albumine et parfois des peptones.

b) *Chimisme respiratoire dans la fièvre.* — Il est variable suivant les cas. LIEBERMEISTER chez un paludéen, CHARRIN et LE NOIR chez un cobaye inoculé avec des produits pyocyaniques solubles, ont vu la quantité d'acide carbonique exhalé notablement augmentée, pendant la période fébrile.

MM. ROBIN et BINET, qui ont étudié chez les typhiques le rapport de l'O consommé et de CO² produit, ont constaté de grandes variations de ce rapport, suivant la gravité et les périodes de la maladie.

Aussi faut-il admettre que la nutrition dans la fièvre, n'a pas de rapports fixes avec la température, et que la nature, la virulence du poison, la résistance du sujet, modifient profondément l'activité et la forme des échanges.

c) *Perte de poids.* — C'est un phénomène constant dans la fièvre et qui se conçoit aisément, puisque le fébricitant élimine plus, et se nourrit moins. Toutefois l'amaigrissement varie avec la forme de la fièvre et avec la diététique.

3^o *Modifications des tissus et des organes.*

a) *Sang.* — Le sang est plus fluide ; il se coagule mal et plus lentement. Son albumine est diminuée ; la fibrine au contraire est augmentée en même temps que l'on constate une leucocytose abondante ; c'est l'état que M. HAYEM désigne sous le nom de sang phlegmasique. Les globules rouges diminuent pendant la fièvre et la capacité respira-

toire du sang est diminuée. Les hémato blastes subissent au moment de la convalescence un accroissement que M. HAYEM a nommé : poussée hémato blastique ou crise hémato matique.

b) *Viscères.* — Les viscères sont congestionnés. Le foie perd son glycogène et subit soit du fait de la fièvre, soit du fait de la toxi-infection diverses dégénérescences.

Les reins présentent un piqueté hémorragique, l'état trouble des cellules, la dégénérescence granulo-graisseuse ; ils laissent filtrer l'albumine.

Le cœur est troublé, comme les autres muscles par l'hyperthermie, il dégénère ; son énergie diminue, d'où diminution de la tension artérielle et accélération de ses battements.

4° *Troubles sécrétoires.* — La fièvre diminue presque toutes les sécrétions ; la sudation seule est augmentée. Nous étudierons plus loin la sudation chez les phthisiques.

5° *Le frisson.* — C'est un phénomène à peu près constant dans la fièvre. Dans certaines maladies, il a une grande importance et établit brutalement la démarcation entre la santé et la maladie. Mais le frisson n'est pas indissolublement lié à la fièvre ; on connaît le frisson psychique provoqué par la peur, le frisson réflexe, par impression du froid sur les téguments, et le frisson par refroidissement des centres.

Mais le frisson fébrile n'est pas produit par la fièvre ; pour M. BOUCHARD, il est le résultat d'une toxine spéciale qui agit sur les centres ; cette matière peut être distincte

de celle qui produit la fièvre : la première agirait sur le centre vaso-moteur, la seconde sur le centre thermogène.

6° *Thermogénèse et Calorimétrie dans la fièvre.* — La température du corps peut s'élever par trois procédés :

1° Par augmentation dans la production de chaleur.

2° Par diminution dans la déperdition.

3° Par ces deux processus à la fois.

Chacune de ces trois théories a eu ses défenseurs. LIÉBERMEISTER, MOSSO, à la suite d'expériences différentes, mais concordantes, ont admis qu'il y avait augmentation de la production de calorique.

TRAUBE, MAREY, ont défendu au contraire la deuxième théorie, mais les expériences de Rosenthal ont démontré que l'abaissement de la déperdition calorique dans la fièvre, bien que réelle, n'est pas continue. Aussi admet-on le plus généralement que l'hyperthermie fébrile est due, dans la plupart des cas, surtout à une surproduction de chaleur.

Nous bornerons là cette étude clinique de la fièvre, sans entreprendre de décrire son évolution dans les différentes maladies. C'est en effet la fièvre des tuberculeux qui nous intéresse principalement et nous l'étudierons un peu plus loin.

PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE

Nous avons dit déjà que l'on pouvait discuter sur la définition exacte de la fièvre. Faut-il considérer comme fébrile, toute élévation de température, faisant ainsi rentrer dans

la fièvre toutes les hyperthermies ? Faut-il au contraire distinguer des hyperthermies fébriles, et des hyperthermies non fébriles ? La question n'est point aisée à résoudre, car si l'on adopte cette distinction, il sera difficile d'avoir un criterium sûr. Aussi nous en tiendrons-nous à la division de M. BOUCHARD qui, au point de vue pathogénique, distingue des fièvres fonctionnelles ; ce sont celles qui résultent du fonctionnement exagéré d'un tissu ou d'un appareil, dont l'activité normale est source de chaleur. Des fièvres nutritives, qui résultent de la vie exagérée de tous les tissus. Enfin nous étudierons des fièvres toxiques et des fièvres par infection microbienne.

1^o *Fièvres fonctionnelles*

a) *Fièvre musculaire*. — La contraction musculaire est une source importante de chaleur, à l'état normal. Un exercice physique violent et prolongé, élève considérablement la température. Mais cette hyperthermie est fugace parce que les moyens de réfrigération : vaso-dilatation de la peau, sudation, polypnée sont suractivés. Certaines fièvres durables paraissent attribuables au travail musculaire ; ainsi la fièvre du travail (PINARD). On sait que c'est à la contraction musculaire que certains auteurs ont attribué l'hyperthermie du tétanos.

b) *Fièvre de digestion*. — La digestion active la nutrition et par conséquent la calorification. Comme pour la fièvre musculaire, il est des cas où l'excès de calorification devient

apparent, ainsi chez un convalescent (typhique par exemple) qui fait un repas trop abondant.

2° Fièvres nutritives.

a) *Variétés diverses.* — M. BOUCHARD range dans ce groupe la fièvre par excès de travail cérébral qui provoque une nutrition plus active, la fièvre par action générale de l'électricité, les fièvres nerveuses, la fièvre émotionnelle, la fièvre thermale qui se voit chez les femmes traitées sur place par des eaux de nature quelconque.

b) *Fièvre de cause centrale.* — La fièvre produite dans certaines lésions spontanées (apoplexie) traumatiques et expérimentales des centres nerveux, lésions intéressant les centres thermogènes ou thermorégulateurs.

c) *Fièvre hystérique.* — Tout le monde connaît la fièvre hystérique. Ou bien elle existe isolée, comme unique symptôme, ou bien elle est accompagnée de phénomènes hystériques qui simulent une affection viscérale (méningite, affection pulmonaire).

L'interprétation de ces faits est assez obscure ; on ne sait s'il s'agit d'une véritable fièvre par excitation des centres thermiques cérébraux, ou si ce n'est qu'une hyperthermie sans fièvre, c'est-à-dire avec production normale de chaleur, la perturbation portant seulement sur la perte de calorique qui serait diminuée.

3° Fièvres toxiques.

Les intoxications peuvent modifier la température, qu'elles soient d'origine hétérogène ou autogène.

a) *Fièvres par hétéro-intoxication.* — Les poisons végétaux et animaux (humeurs et tissus) le sang, le sérum, les extraits d'organes, élèvent la température quelle que soit la voie par laquelle on introduit ces substances dans l'organisme animal. Mais ces substances pyréthogènes peuvent agir aussi sur l'organisme de l'animal qui les fabrique ; on retombe alors dans le groupe suivant.

b) *Fièvres par auto-intoxication.* — GANGOLPHE de Lyon, ayant observé de hautes températures chez des malades atteints de gangrène aseptique pensa que la fièvre était due à des produits pyréthogènes secrétés par les cellules en voie de nécrose, et les expériences qu'il institua avec M. le professeur COURMONT, montrèrent l'exactitude de cette manière de voir.

De cette fièvre aseptique on a rapproché depuis, une série d'autres fièvres plus ou moins analogues : la fièvre goutteuse (BOUCHARD), fièvre de la chlorose (MOLLIÈRE, LECLERC) fièvre thyroïdienne, succédant aux interventions sur le corps thyroïde, la fièvre de surmenage, de croissance, la fièvre du goitre exophtalmique, la fièvre de constipation, etc.

4° *Fièvres infectieuses ou toxi-infectieuses.*

Au début de la période bactériologique, on attribuait la fièvre infectieuse à la présence même des microbes dans l'organisme. Mais bientôt on reconnut que ce n'étaient pas les microbes, mais leurs produits solubles qui étaient pyréthogènes. CHARRIN, RUFFER, BOUCHARD démontrèrent l'action hyperthermisante d'une série de toxines microbiennes. KOCH

fit connaître l'action si remarquable de la tuberculine, dont une dose inférieure à un milligramme, peut produire une hyperthermie considérable chez le tuberculeux.

Enfin BEHRING, ROUX et YERSIN ont isolé des cultures du bacille diphtérique des substances éminemment pyréthogènes. Un des principaux caractères des toxines microbiennes, qui les sépare des poisons chimiques, c'est qu'elles agissent à doses presque impondérables.

Comment les toxines produisent-elles la fièvre ?

Est-ce directement par altération de la nutrition, ou par excitation des centres thermogènes, ou par altération du sang ? Il n'est pas encore possible de donner à ces questions une réponse précise. Chacun de ces trois mécanismes a vraisemblablement une part plus ou moins grande suivant les cas, dans la pathogénie de la fièvre.

THÉRAPEUTIQUE DE LA FIÈVRE

L'étude précédente nous a démontré que la fièvre est constituée par une élaboration anormale de la matière, par la combustion d'une plus grande quantité de matériaux, avec oxydation incomplète ; il y a accélération dans la destruction et dans la désassimilation, suivant un type anormal. Ce travail produit l'hyperthermie, qui a son tour trouble la nutrition (L. GUINON).

Comment le médecin doit-il se comporter en face de la fièvre ?

La fièvre est-elle un élément nuisible, ou bien représente-t-elle un effort de la nature médicatrice ? Dans la première conception, on doit combattre la fièvre ; dans la seconde il faut la respecter.

A notre époque on considère plutôt la fièvre comme nuisible. Cependant assez récemment, on a soutenu que la fièvre pouvait avoir dans certains cas une influence favorable, et aider l'organisme dans sa lutte contre la maladie.

En tout cas, pour ce qui est de la tuberculose pulmonaire la fièvre, surtout lorsqu'elle se prolonge, doit être, ainsi que nous le verrons, considérée comme un élément notable de gravité, et nous devons nous efforcer de la combattre.

Pour combattre la fièvre, la médication peut s'attaquer à tel ou tel de ses éléments. Quand elle combat la fièvre elle-même, elle est véritablement antipyrétique, elle est aussi alors vraiment spécifique : telle la quinine contre la fièvre paludéenne, le salicylate de soude contre la fièvre rhumatismale.

Quand elle combat seulement la production de chaleur, elle est antithermique : tels sont la plupart des médicaments que nous employons pour abaisser la température, de façon plus ou moins durable.

Enfin la médication est hypothermisante, quand elle se borne à soustraire du calorique au malade.

La marétine que nous allons étudier appartient à la deuxième catégorie ; c'est un antithermique qui agit sur l'élément fièvre, mais ne semble pas avoir d'action vraiment spécifique sur l'agent pathogène qui produit la fièvre.

FIÈVRE DES TUBERCULEUX

« Le fait capital dans la tuberculose, dit PETER, c'est la présence ou l'absence de fièvre ; voilà ce qui domine la situation, et rend nuls tous nos efforts. »

En clinique il existe un fait : c'est de rencontrer des sujets atteints de lésions tuberculeuses très étendues qui n'ont pas de fièvre. On trouve quelquefois des individus porteurs de cavernes pulmonaires considérables, sans qu'il soit possible de constater la moindre réaction fébrile. De pareils malades ne connaissent pas la gravité de leur état, et bon nombre d'entre eux regardent comme inutiles et superflus les conseils et les prescriptions du médecin.

Dans d'autres cas la fièvre s'allume avec une facilité et une intensité remarquables ; elle apparaît au milieu d'une santé florissante, sans que l'examen le plus minutieux révèle la présence d'une lésion en rapport avec un pareil cortège fébrile : un peu de matité aux sommets, un peu de souffle, quelques râles de bronchite et quelquefois un peu de diarrhée.

Quoi qu'il en soit, dans la tuberculose pulmonaire, la fièvre présente un certain nombre de caractères spéciaux que nous devons rappeler ici.

Etude clinique. — La fièvre apparaît assez souvent au début même de la tuberculose pulmonaire, à la période de germination des tubercules. Mais elle est surtout constante aux périodes plus avancées de conglomération, de ramol-

lisement et d'excavation. Nous l'étudierons à ces différentes périodes.

1^o *Période de germination.* — La fièvre n'est pas constante à cette période ; quand elle apparaît on doit redouter une tuberculose à début plus sévère. Isolé, ce signe n'a cependant pas une valeur absolue, si en même temps le pouls se maintient et si les symptômes de déchéance ne marchent pas parallèlement à elle. Les réactions individuelles des malades jouent ici un rôle important.

La fièvre s'accompagne au début de la tuberculose d'une accélération constante du pouls, avec abaissement de la tension artérielle. Elle est en général hebdomadaire et intermittente. Elle débute dans l'après-midi pour finir le soir ou dans la nuit. Elle revêt parfois la forme d'accès, avec stade de frisson, chaleur et sueur. Ces accès peuvent se montrer pendant la nuit exclusivement, et échapper à l'exploration habituelle du médecin.

2^o *Période de conglomération et de ramollissement.* — La fièvre prend ici une importance de premier ordre. Elle survient par accès sous l'influence des moindres causes. Le phtisique est d'une sensibilité incroyable : une émotion, un ennui, une préoccupation provoquent ou exagèrent les accès ; la moindre fatigue physique produit le même effet, c'est ce qu'on appelle la fièvre de fatigue ou de surmenage, sur laquelle l'influence du repos absolu au lit est si nette.

Elle est très fréquente chez les tuberculeux en liberté, et elle est aussi très grave, car il n'y a pas de raison pour qu'elle cesse. Tant qu'elle dure, elle affaiblit le malade, lui

enlève l'appétit et peu à peu se confond avec la vraie fièvre tuberculeuse. C'est pourquoi dit Sabourin : « on échoue contre elle avec tous les médicaments imaginables, si l'on n'a pas soin d'immobiliser son malade ; c'est pourquoi les drogues font merveille contre elle, du moment qu'on ordonne le repos ».

A cette période les accès fébriles peuvent être journaliers et dans les formes aiguës et subaiguës, ne laisser aucun répit au malade.

L'accès peut être unique, commencer vers 4 ou 5 heures du soir et finir dans la nuit, avec des sueurs profuses. Mais le plus souvent les accès se répètent 2, 3 fois dans les 24 heures, atteignant chaque fois 39° à 40°, et ne laissant au malade qu'une période de tranquillité, de 2 heures à 8 heures du matin, où le thermomètre indique parfois une hypothermie (36° 6 à 37°), coïncidant avec un pouls faible et accéléré (120 à 130). Le reste du temps, 18 heures sur 24, la fièvre est continue avec accès. On reconnaît dans ces accès les stades de frisson, de chaleur et de sueur. Ces dernières sont souvent extrêmement abondantes et nécessitent 2 ou 3 changements de linge par jour.

La courbe fébrile présente des irrégularités énormes. Signalons le type inverse si bien étudié par M. CLÉMENT.

JACCOURD, PÉTER et bien d'autres ont insisté sur la signification fâcheuse de la fièvre ; elle est moins importante à ce point de vue par son élévation que par sa persistance.

Exceptionnellement on assiste à des accalmies inespérées,

au bout de un, deux mois et davantage, à la suite de l'établissement de meilleures conditions de vie.

Pendant l'accès de fièvre, l'accélération du pouls, constante à l'état normal chez les tuberculeux, augmente encore ; on compte 120, 130, 140 pulsations régulières, mais le pouls est faible, dépressible.

3^e *Période cavitaire.* — C'est à cette période que la fièvre acquiert son maximum d'intensité, comme d'ailleurs tous les autres phénomènes généraux de la phtisie pulmonaire. Alors elle n'est plus seulement liée aux lésions bacillaires, mais défend aussi des complications tuberculeuses ou extra-tuberculeuses, qui peuvent se montrer soit dans le poumon, soit dans les différents viscères du phtisique.

Pathogénie. — Cette fièvre tuberculeuse est l'aboutissant de plusieurs actions pathologiques dans lesquelles le bacille de Koch joue un rôle plus ou moins marqué. Il est certain que toutes les associations microbiennes, qui, en compagnie du bacille cause première du mal, font la phtisie, peuvent revendiquer une part bien grande dans sa production.

Comme le dit Fonssagrives « cette fièvre n'est qu'un symptôme secondaire subordonné aux lésions du poumon qu'elle suit dans leurs péripéties successives ; c'est une fièvre symptomatique de la lésion intérieure, et non pas une fièvre essentielle. »

Mais si l'apparition de la fièvre marque une étape dans l'évolution de la tuberculose, elle introduit aussi dans la situation thérapeutique une modification constante, car

cette fièvre doit être traitée, et cela constamment et imperturbablement.

Nous avons dans notre introduction mentionné quelques-uns de ses tristes effets : on peut bien la définir : « un processus actif de consommation ». C'est la fièvre qui est la cause première du travail de dénutrition rapide qui, abandonné à lui-même, s'accroît rapidement, et va précipiter la cachexie. Souvent cette fièvre oblige à suspendre le traitement fondamental ; à cause d'elle le malade ne peut s'alimenter, par suite, les fonctions gastriques subissent une perturbation, entraînant un état dyspeptique qui trop souvent est définitif.

Elle révèle l'existence d'un travail morbide dont chaque progrès est un acheminement vers la terminaison fatale ; elle précipite la ruine en exagérant les dépenses de l'organisme ; elle active les combustions interstitielles, elle brûle en pure perte les matériaux de réserve, augmente les déperditions, trouble le sommeil, altère les éléments anatomiques, impose aux poumons malades et aux muscles respirateurs un travail exagéré.

« Le chiffre de la température, dit JACCOURD, donne la mesure de la dépense fébrile ; la dépense fébrile étant une cause puissante de consommation, il y a un bénéfice non douteux à la supprimer ou à la restreindre. »

Il nous resterait encore à nous demander d'où provient cette fièvre ?

Nous n'entrerons pas dans cette discussion, dont les conclusions définitives sont encore à trouver. Est-ce le

résultat d'une intoxication par le virus tuberculeux ? Est-elle due à son passage dans le torrent circulatoire ? Est-elle en rapport avec le degré de virulence des bacilles ou à leurs associations ? Sécrètent-ils des substances pyréthogènes spéciales ? Cette dernière hypothèse est la plus généralement admise aujourd'hui.

Quoi qu'il en soit de ses origines et de ses diverses modalités, nous répéterons que toute fièvre tuberculeuse doit être combattue, et si nous avons peu de prise sur son existence, nous en avons une à peu près constante sur son intensité, et ce n'est pas un maigre bénéfice que de restreindre, ne fût-ce que d'un faible degré, la consommation aiguë que représente tout mouvement fébrile.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE LA MARÉTINE

La marétine a été employée il y a quelques années, par un petit nombre de cliniciens qui ignoraient presque complètement les vraies propriétés physico-chimiques de ce composé nouveau. Ils savaient tout au plus que c'était une antipyrétique.

En France, M. RÉNON fut un des premiers à l'expérimenter dans son service hospitalier, et après quelques publications favorables du Maître, dans diverses gazettes médicales, l'idée vint à quelques médecins, d'en faire usage dans leurs sanatoria. Mais sans doute faute d'observation et de données thérapeutiques précises, la vogue première s'éclipsa bientôt.

C'est le mérite de M. le Dr P. LEMAIRE de Bordeaux, de l'avoir sortie de l'oubli où elle était presque tombée, en en faisant une étude physico-chimique des plus complètes, et qui, dans le genre, reste jusqu'à présent, le travail le plus intéressant et le plus complet sur ce sel nouveau.

En 1903, HELMBRECHT et ELKAN, presque ensemble se

livrèrent en Allemagne à des expérimentations très concluantes. Les résultats qu'ils obtinrent surpassèrent même leurs espérances dans le traitement de la fièvre bacillaire. Dans l'engouement du début, ils la placèrent au premier rang des antipyrétiques, mais ayant opéré avec des doses massives, plusieurs inconvénients se signalèrent à leurs yeux.

Ils devinrent alors un peu plus circonspects, et regardèrent la marétine comme un médicament assez dangereux à cause « des transpirations abondantes qu'elle occasionne très fréquemment ».

Après eux HEINRICH REINHARD en 1904, l'essaya sur ses malades de l'hôpital Huyssen à Essen, et dans son discours, pour la fête du cinquantième anniversaire de la fondation du sanatorium, il en fait un grand éloge : « Jamais, dit-il, la marétine n'a échoué ; elle produit dans l'organisme des fébricitants un bien-être indicible ; la plupart des malades se sentent ranimés et rafraîchis, et n'ont plus cette sensation pénible sur la tête ».

L'hyperthermie de la fièvre typhoïde a été aussi très manifestement influencée par la marétine.

BAUER, administrateur du sanatorium d'Engelthal, nous communique des statistiques très intéressantes : 294 malades ont été reçus au sanatorium en 1904, le nombre des sorties a été de 62 en 1903 et de 65 en 1904. La fièvre a été constatée dans 93 cas (30 % en moyenne). Parmi ces derniers, 51 ont été débarrassés complètement de leur température par l'emploi de la marétine, qui, en relevant

en outre, leur état général leur a permis de s'alimenter, et par suite d'augmenter de poids. Il rapporte notamment l'exemple d'un malade qui était entré dans l'établissement, avec une fièvre oscillant journellement entre 39° 5 et 40° 2, dans un état d'amaigrissement prononcé, et qui a repris plus de 21 kilos, malgré la longue durée de la fièvre.

Après avoir essayé aussi avec succès la marétine chez les tuberculeux, Ferdinand HEINRICH, eût l'idée d'en faire usage dans le traitement d'autres pyrexies. Il en obtint de très bons résultats, à son dire, dans la pneumonie et la congestion pulmonaire.

D'après SOBERHEIM de Berlin, la marétine serait même le médicament spécifique des polyarthrites rhumatismales et de la monoarthrite blennorrhagique ; son action serait beaucoup plus puissante et beaucoup plus sûre que celle de l'aspirine, le salicylate de soude ou autres dérivés.

Enfin, Ulrich ALBERT de Vienne, constata aussi comme SOBERHEIM les bons effets de l'antipyrétique dans le rhumatisme articulaire, et il conseille même de l'employer sans crainte dans toutes les pyrexies en général.

BARJANSKY, FIORO et RAMBELLI, ont aussi laissé sur la question des monographies très intéressantes.

On voit donc que, jusqu'à présent, la marétine a été en somme assez peu étudiée. Or, vue ses propriétés réellement antithermiques, et secondairement analgésiques, il nous a paru intéressant et utile de les mettre en lumière dans notre thèse.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES PRINCIPAUX ANTI-PYRÉTIQUES EMPLOYÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

La cure de repos, de l'avis de tous les cliniciens, est le moyen le plus sûr, le plus logique et le plus inoffensif pour combattre la fièvre des tuberculeux. C'est à elle que nous avons donc tout d'abord recours, mais elle échoue malheureusement assez souvent, et nous sommes alors pour ainsi dire contraints de faire appel aux antithermiques.

Nous avons tour à tour expérimenté l'antipyrine, la quinine et ses dérivés, l'aspirine, la phénacétine, assez rarement le citrophène. Les résultats que nous avons obtenus étant assez médiocres, nous les avons presque rayés de nos prescriptions journalières.

Dans le cas qui nous occupe, les antithermiques dont on fait le plus fréquemment usage sont : le pyramidon, la cryogénine, l'acétanilide et nous ajouterons la marétine.

Il est bien certaines indications, qui dépendent de la forme de la maladie et du malade lui-même, qui nous font donner la préférence dans chaque cas à tel ou tel agent, et

il nous a paru quelquefois nécessaire de varier nos prescriptions, à cause des phénomènes d'accoutumance, que l'on constate lorsqu'un produit a été donné pendant un certain temps à un même malade.

RÉNON le premier a signalé cette accoutumance pour la marétine, mais la même particularité s'observe avec les autres antithermiques ; toutefois nous dirons que le moment où apparaît cette accoutumance est très variable, et dépend beaucoup du moment, des malades et des doses administrées.

Avant la marétine, c'étaient sans conteste, la cryogénine et l'acétanilide, que l'on formulait le plus couramment ; et, il faut le reconnaître, dans les poussées granuliques, dans les fièvres de caséification, et dans certains états inflammatoires secondaires, ces deux antipyrétiques avaient sur les autres une action plus forte, plus sûre et plus prolongée.

Mais combien grands sont leurs inconvénients ? Même à doses faibles et fractionnées, il n'est pas de malades qui ne ressentent des effets secondaires, et parmi ceux-ci le plus néfaste et le plus pénible est le collapsus algide.

Ils occasionnent, en outre, de nombreuses transpirations froides, qui donnent bien pendant quelque temps à certains malades une sensation de fraîcheur et de bien-être, mais qui les amènent bien vite aussi à de l'affaiblissement, à du ralentissement de leur nutrition générale, avec toutes ses conséquences fâcheuses.

Ils sont enfin une cause presque générale de troubles digestifs avec douleurs stomacales assez intenses, et qui nous

forcent presque toujours à en supprimer l'emploi. Malgré tout cela la cryogénine reste encore un antipyrétique couramment employé ; il n'en est pas de même de l'acétanilide, qui, à l'heure actuelle, a une assez mauvaise presse. On lui a surtout reproché son action sur le sang, aboutissant à une altération de l'hémoglobine, sans dissolution globulaire, mais avec formation de méthémoglobine. Or, à la suite d'expériences de pharmacodynamie et d'observations cliniques faites par le Docteur GUINARD, cet inconvénient paraît exagéré, car selon lui, si on l'administre aux tuberculeux à raison de 0,50 à 0,75 centigrammes par jour, elle agit seulement comme antithermique nervin, sans action méthémoglobinisante.

Les altérations sanguines ne s'observent qu'aux doses élevées, et supérieures à celles qui sont pratiquement nécessaires pour obtenir l'antipyrèse.

GUINARD, au Sanatorium de Bligny, a soumis de très nombreux malades aux effets de l'acétanilide, pendant des périodes souvent très longues, avec des suspensions de courte durée ou des substitutions passagères, et toujours le médicament a été parfaitement toléré. Jamais il n'a vu d'accidents ou observé de phénomènes toxiques.

Son coefficient de toxicité serait assez peu élevé : 0,979.

Quant au pyramidon et camphorate de pyramidon que nous employons encore quelquefois, soit seuls, soit associés à la quinine ou à la phénacétine, ils nous ont rendu beaucoup de services, dans les formes subaiguës et dans les poussées de fièvre, en rapport avec un état congestif passa-

ger du poumon, ou liés à des accidents aigus intercurrents.

A côté de ces agents qui sont d'un usage courant et qui rendent de grands services, on a préconisé une quantité d'autres remèdes, mais que nous regarderons un peu avec méfiance, la tendance actuelle étant plutôt de faire abus de ces produits nouveaux que nous allons rapidement énumérer.

Outre la vieille créosote et le gaïacol, qui ont fait naître à un moment donné tant d'espérances, on a beaucoup préconisé, il y a quelque temps le phosphotal. C'est un phosphate neutre de créosote qu'on peut administrer par la voie stomacale, en lavements, en injections hypodermiques.

Nous avons voulu vérifier nous-mêmes les effets de ce produit, mais nous dûmes bientôt l'abandonner devant ses graves inconvénients. Presque tous nos malades ont eu dès la troisième piqûre une assez forte hémoptisie. Nos courtes expériences ne nous ont pas permis d'en surveiller les effets secondaires et accessoires.

Selon nous le phosphotal doit être rejeté de la thérapeutique au même titre que la créosote, car vu ces hémoptisies, nous la soupçonnons de transformer une tuberculose torpide avec une longue survie, en une forme active capable de vite progresser.

Il est donc contre-indiqué dans les cas de ramollissement, de cavernes et de lésions humides. Son effet serait peut-être plus favorable dans les lésions sèches.

Un autre produit qui paraît jouir actuellement d'une certaine vogue et sur lequel on fonde beaucoup d'espérances

est l'atoxyl. M. FOURNEAU s'est livré à une étude assez complète de ce composé. Ce serait un méthylarsinate d'aniline ; ce corps correspond en effet à l'anilide de l'acide orthoarsénique, obtenu par BÉCHAMPS en 1863. D'après quelques communications, l'atoxyl exercerait une certaine action favorable sur l'évolution de la tuberculose aiguë, et à la suite d'injections de 0,10, 0,15 à 0,30 centigrammes, on verrait, en même temps qu'une amélioration générale, la température s'abaisser aux environs de la normale.

L'action de ce composé arsénical paraîtrait cependant douteuse dans la phtisie avec excavations.

Nous n'avons jamais osé expérimenter ce produit dangereux, car, outre son action insignifiante sur le bacille de Koch, il amènerait assez rapidement d'après DARIER, une atrophie de la papille.

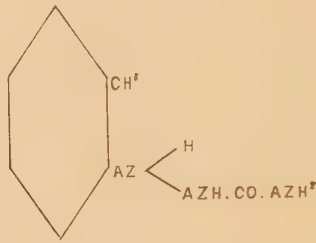
Nous ignorons également ce que valent les préparations d'hypophyse étudiées par RÉNON. Selon lui à la dose journalière de 0,40 centigrammes de poudre, on voit nettement la tension artérielle se relever en déterminant du ralentissement du pouls, et un léger abaissement de température. En résumé, sans revenir sur les avantages, ou les inconvénients de tous ces produits, nous pensons qu'il faut être très circonspect dans leur emploi et très sobre, car s'il est difficile de faire du bien aux tuberculeux, il est excessivement facile de leur faire du mal.

La marétine, vu son action certaine et dépourvue de tout inconvénient, restera donc notre antipyrétique de choix dans les pyrexies tuberculeuses.

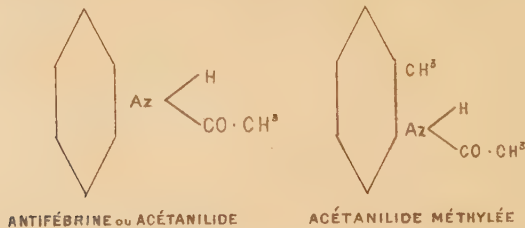
CHAPITRE IV

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA MARÉTINE

La marétine est un composé assez complexe, du groupe des urées hydraziniques aromatiques, dont la formule peut être schématisée de la façon suivante :



On peut donc la considérer comme une antifebrine ou acétanilide méthylée, dans laquelle le radical acétyl (Co. CH³) est remplacé par le groupement (HAz. CO. AzH²).

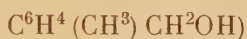


On peut encore l'appeler carbamate de tolylhydra-

zide. C'est, en effet, un dérivé par substitution, de la semicarbazide. Si nous rappelons en effet la formule de cette dernière :



nous voyons que un hydrogène a été remplacé par le groupement (C^6H^4) CH^3 du radical tolyl de l'alcool, homologue de l'alcool benzylique qui a pour formule chimique



Nous dirons tout d'abord que ce produit se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre, cristalline et insipide. Son point de fusion est aux environs de 180° à 185° .

Elle est assez peu soluble à la température ordinaire ; sa solubilité est inférieure à un gramme par litre. Si on prépare une solution aqueuse, exposée à la lumière, on s'aperçoit, au bout de quelques jours, qu'elle passe assez facilement au jaune rougeâtre. Cette même réaction se produit à la lumière diffuse et à l'obscurité.

Dans l'eau chaude et l'alcool, son coefficient de solubilité est sensiblement plus élevé. D'après Blanc, une partie de marétine se dissout dans 1050 parties d'eau à 15° , dans 800 parties d'eau à 87° , dans 42 parties à 100° ; dans 95 parties d'alcool à 15° et 18 parties d'alcool bouillant.

Dans un tube à sec, si on chauffe de la marétine, on la voit peu à peu se fondre, puis se décomposer. Parmi ces composés néoformés, il est facile de mettre en évidence le gaz ammoniac, par les procédés habituels : outre l'odeur caractéristique, on pourra facilement faire bleuir du papier

rouge humide de tournesol, ainsi que faire virer au jaune-rougeâtre, une goutte de réactif de Nessler, portée dans l'atmosphère gazeuse au moyen d'une baguette de verre ; dans les mêmes conditions, l'azotate mercureux prendra une teinte brun-noir, et il se formera également un précipité jaune dans l'eau bromée acétique, au contact d'une baguette imprégnée de formol, et mise au sein du gaz dégagé. Enfin, nous pourrions décélérer l'ammoniac en humectant un tube effilé d'hypobromite de soude, et nous verrons se produire un dégagement de bulles gazeuses.

L'ammoniaque une fois reconnue, si on laisse refroidir le tube à essai, et si l'on reprend le résidu obtenu, par quelques centimètres cubes d'alcool, on peut, avec la nouvelle solution, obtenir les deux réactions suivantes, mentionnées dans la thèse de BLANC :

1^o Dans une partie de soluté, un excès de soude détermine une coloration rouge-carmin ;

2^o L'autre portion de la liqueur, additionnée de bichlorure de mercure, donne sous l'action de la chaleur, une belle teinte violette.

Entre autres réactions intéressantes étudiées par M. le Dr LEMAIRE, nous signalons les suivantes, que nous avons répétées nous-mêmes en partie, avec beaucoup d'intérêt :

La marétine se dissout dans l'acide azotique en se colorant en jaune ; si on chauffe en agitant, la solution devient rouge orangé avec dégagement de vapeurs nitreuses. Après un instant d'attaque, si on ajoute un volume égal d'eau, il

se forme un précipité et l'on peut facilement percevoir l'odeur de la nitro-benzine.

Au contact de la chaleur et de l'hypobromite de soude, préparé selon la formule du réactif, utilisé par le dosage de l'urée dans les analyses d'urines, la marétine se transforme en dégageant une odeur d'essence de mirbane.

En chauffant de l'acide sulfurique formolé (formol à 40 %, 2 centimètres cubes ; acide sulfurique, 100 centimètres cubes), avec une petite pincée de marétine, ou encore volumes égaux du même réactif et de solution aqueuse de marétine, on obtient une belle couleur rouge-carmin.

En ajoutant une ou deux gouttes d'une solution de chlorate de potasse à 1 pour 200, dans 2 centimètres cubes d'acide sulfurique, contenant un peu de marétine, il se forme une coloration rouge-brun.

Il en est de même avec l'azotite de soude à un pour 100, avec l'azotate de cobalt et l'azotate de nickel ; avec le bichromate de potasse et d'ammoniaque à 10 pour 100, le mélange devient brun ; avec le perchlorure de fer officinal, il prend une teinte rouge-vineux.

Le mélange d'une faible quantité de marétine avec quelques centimètres cubes de persulfate d'ammoniaque ou de soude à 10 pour 100 jaunit à chaud, puis devient orangé et rouge-brun, avec formation de précipité de même couleur.

Si l'on chauffe en agitant un peu de marétine, avec quelques centimètres cubes de chloroforme, et une pastille de

potasse, le chloroforme se colore d'abord en jaune, puis, peu à peu, en rouge brun.

Le bromoforme donne, dans les mêmes conditions, une réaction plus vive, et il se forme bientôt un précipité brun rouge, devenant noirâtre.

Si l'on prépare fraîchement une solution aqueuse, on peut encore obtenir avec la marétine les réactions suivantes :

De l'eau bromée, ajoutée à 4 ou 5 centimètres cubes de cette solution, y détermine sous l'action d'une légère chaleur, la formation d'un précipité.

Le nitro-prussiate de soude à 1 pour 10, la soude, puis l'acide acétique en excès, y déterminent une coloration verte.

Si l'on projette un peu de chlorure de chaux dans une autre partie du soluté, il y a décoloration du mélange, avec apparition d'odeur très nette de nitro-benzine.

Par addition à 5 centimètres cubes de solution, de 5 gouttes d'acide chlorhydrique et de 1 centimètre cube d'azotite de soude à 1 pour 100, on obtient à froid et au bout d'un instant, un précipité, dont la formation est favorisée par l'agitation.

Quelques gouttes du soluté, ajoutées à 2 centimètres cubes de molybdate d'ammoniaque à 10 pour 100, contenant 2 à 3 gouttes d'acide sulfurique, produisent à chaud une coloration bleu intense, tout à fait comparable à celle que donne la réaction de Weber pour la recherche du sang.

Avec volumes égaux de solution et de réactif de MANDELIN, on obtient à chaud une coloration verte.

La solution aqueuse de marétine vire au jaune au contact de la soude, de l'eau de chaux, de la potasse, etc., et le mélange dégage à chaud de l'ammoniaque.

L'addition d'un peu de liqueur de Fehling détermine immédiatement à froid une coloration vert-émeraude ; à chaud, il y a réduction.

La marétine réduit encore l'azotate d'argent ammoniacal, le bichromate de potasse, le permanganate et le chlorure d'or.

Avec de l'azotate d'argent, chauffé légèrement, il y a également réduction, et l'on peut rapidement obtenir un miroir d'argent sur les parois du verre.

Avec l'acide iodique dilué, il y a coloration en jaune, due à un déplacement d'iode.

Une solution diluée de ferri cyanure de potassium, contenant des traces de perchlorure de fer, prend immédiatement une belle coloration bleu de Prusse.

L'addition de quelques gouttes de réactif de Nessler détermine un précipité jaune, qui vire assez rapidement au brun clair.

Acidulée par l'acide chlorhydrique, la solution donne au bout d'un moment un précipité avec quelques gouttes de formol commercial à 40 %.

Une faible quantité de sulfate de cuivre, versée dans une solution chaude de marétine, produit une coloration rouge-violacé.

Avec 4 à 5 gouttes d'azotate mercurique, ajoutées à 5 centimètres cubes de solution aqueuse récente et incolore de marétine, on obtient un précipité jaune immédiat ; à chaud, le précipité se dissout, puis la solution rougit, et, au bout d'un instant, il se forme un précipité brun-rougeâtre.

La marétine dissoute dans l'acide chlorhydrique, fournit, sous l'action prolongée de la chaleur, avec 1 centimètre cube d'eau oxygénée à 10 volumes, une coloration jaune, puis rouge carmin.

Un centimètre cube de solution chlorhydrique, additionnée de quelques gouttes de furfurol, dilué dans l'alcool, devient jaune ; à chaud, elle passe à l'orangé, puis au brun violacé.

Les caractères physico-chimiques de la marétine sont donc, à l'heure actuelle, parfaitement bien connus. Mais, comme en médecine, il ne suffit pas d'être renseigné sur la composition chimique d'un corps et de la possibilité de ses diverses combinaisons pour avoir une connaissance approfondie sur sa valeur thérapeutique, MM. Lemaire et Dubourdieu, en s'inspirant de quelques-unes de leurs réactions, et comme complément indispensable de leur premier travail, furent amenés à rechercher l'élimination rénale de notre nouvel antipyrétique, et les phénomènes toxiques qu'il est susceptible d'engendrer dans l'organisme.

CHAPITRE V

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA MARÉTINE. — SON ÉLIMINATION ET SA TOXICITÉ.

Plusieurs auteurs, et entre autres HELMBRECHT, ZAMBELLI et FIORO, ont fait une quantité d'expériences pour connaître l'action physiologique de la marétine. Ils sont arrivés à cette conclusion générale, que chez tous les animaux en expérience, la nouvelle antipébrine ne produisait, à dose modérée, aucune réaction nuisible dans l'économie. Nous-mêmes, nous n'avons jamais relaté d'effets secondaires sur la circulation, la respiration ou la nutrition.

L'équivalent toxique pour le lapin est aux environs de 1 gramme.

D'après BARJANSKY, et nous l'avons contrôlé sur nos malades, si l'on donne la marétine à doses massives (2 cachets par jour de 0,75 centigrammes, par exemple), la température commence à baisser une demi-heure à trois quarts d'heure après l'ingestion, d'abord lentement, puis un peu plus rapidement, à mesure que le sel est mieux assimilé.

Comme nous le verrons, avec des doses beaucoup plus faibles, on peut obtenir le même résultat.

BARJANSKY prétend que la température après l'ingestion resterait stationnaire de 16 à 24 heures. Ces chiffres nous ont paru beaucoup trop forts, car nous avons remarqué que de 4 à 5 heures après l'absorption, la température commençait à remonter lentement.

FIORO et ZAMBELLI, en l'administrant par la voie gastrique à des lapins, à la dose de 0,10 à 0,20 centigrammes par kilogramme d'animal, n'ont pas observé d'intolérance, et notamment aucune modification notable de la respiration. Pour ces deux auteurs, il en serait de même du pouls et de la pression artérielle ; toutefois, au sphygmomètre de Potain, nous avons noté chez nos malades une légère hypertension, pouvant osciller entre 18 et 30 $\frac{\text{m}}{\text{m}}$ de mercure, ce qui nous met un peu en droit de dire que la marétine relève notablement le tonus vasculaire.

Après administration de 0,30 centigrammes, la température centrale s'abaisse d'environ 1°5 à 2°.

Chez l'homme, la marétine n'occasionne ni malaise, ni vomissements, ni diarrée, ni troubles gastriques ou cardiaques.

Administrée systématiquement chez tous nos malades fébricitants pendant un an, nous n'en avons jamais vu aucun se plaindre d'une intolérance quelconque.

Elle n'amène aucune altération dans la composition du sang.

L'abaissement de température qu'elle produit est tou-

jours progressif ; à la dose de 0,20 à 0,30 centigrammes, cet abaissement commence à partir d'une demi-heure après l'ingestion, puis se poursuit un peu plus rapidement, pour atteindre sa plus grande intensité après deux ou quatre heures.

La température remonte ensuite lentement, comme elle a d'ailleurs baissé, prenant une sorte de courbe en lysis.

a) ELIMINATION DE LA MARÉTINE

Grâce aux travaux de M. LEMAIRE (*Répertoire de pharmacie*, avril 1907), nous connaissons fort bien comment la marétine, assez vite assimilée, se comporte au niveau de l'arbre urinaire.

Après absorption, l'urine peut garder son aspect extérieur normal, mais d'autres fois sa coloration et son reflet prennent nettement une teinte jaunâtre, le faisant un peu ressembler à une urine bilieuse.

On rencontre aussi des urines qui tachent le linge et nous avons vu quelques malades s'inquiéter de ce fait. Si on les agite, elles présentent à leur surface une abondante mousse jaunâtre, et si on laisse à leur contact quelques gouttes de liqueur de Fehling, ou de bleu de méthylène, on les voit immédiatement virer au vert.

Ce sont, là encore, des caractères qui pourraient donner le change avec des urines bilieuses.

Certains auteurs se sont servis de ce virage au vert de la liqueur de Fehling, pour rechercher dans l'urine la marétine éliminée. Cette réaction très simple a été utilisée par

nous-mêmes fréquemment en clinique, pour décèler le produit sur le champ.

Il est vrai qu'un tel procédé n'est pas à l'abri de tout reproche et n'est pas rigoureusement scientifique, mais il peut rendre néanmoins quelques services. Nous indiquons la chlorurie comme une cause d'erreur possible ; nous savons bien également que certaines urines foncées en couleur, normales ou pathologiques, peuvent par leur mélange avec la liqueur de Fehling, donner une coloration également verte, mais d'un vert moins bien accusé.

Cette réaction doit être faite à froid, car à chaud il y a réduction.

De plus, si l'on a soin de ne mettre dans le tube à réactif que très peu de liqueur cupro-potassique, les urines à marétine prendraient une teinte franchement verte, que les autres n'auront pas. Il faudra donc, en particulier, avec les urines des fiévreux, faire avec beaucoup de soin cette manipulation, car ce sont précisément les personnes justiciables d'un traitement à l'aide du nouvel antithermique.

Mais, pour différencier d'une façon sûre les urines à élimination de marétine, M. Lemaire conseille d'utiliser de préférence le modus operandi suivant :

L'urine recueillie après absorption de l'antipyrétique est additionnée d'un excès de sous-acétate de plomb liquide (extrait de saturne du Codex), un dixième du volume de l'urine suffit assez généralement, mais une quantité plus considérable est nécessaire, lorsque la densité de l'urine est élevée ; dans ce cas, il y a, par addition nouvelle au

filtratum, d'un peu de sous-acétate de plomb, formation d'un précipité abondant.

La solution filtrée obtenue, après traitement au sous-acétate de plomb, offre les caractères suivants :

1^o Incolore dans les cas d'urines normales ou bilieuses, elle peut, au contraire, avec l'urine d'une personne ayant absorbé de la marétine, avoir une coloration, qui, vue sous une épaisseur suffisante, est plus ou moins jaune or ou orangé.

Cette pigmentation est assez accusée par certaines urines très alcalines, ayant subi la fermentation ammoniacale.

2^o L'addition d'ammoniaque y produit à froid un précipité, sans que le mélange change de couleur dans le cas d'urines normales, bilieuses ou autres ; avec les urines à marétine, le mélange est, au contraire, nettement jaune. Si l'on met dans le tube à essai un peu d'acide acétique en excès, la coloration disparaît.

3^o L'addition de quelques gouttes de liqueur de Fehling produit avec le filtratum d'urines bilieuses un mélange bleu, qui est, au contraire, vert-émeraude quand les urines renferment de la marétine.

Ces réactions, obtenues à l'aide de l'ammoniaque ou de la liqueur de Fehling, sont donc très facilement appréciables et à la portée de tous les cliniciens.

Les virages se font :

a) instantanément ;

b) à froid.

Les renseignements qu'ils procurent deviennent d'une

netteté et d'une sensibilité très grandes, si après action préalable du sous-acétate de plomb liquide en excès, on compare le filtratum de l'urine à examiner, avec celui d'une urine normale, traitée par les mêmes réactifs.

L'emploi de l'extrait de saturne a, en outre, l'avantage de permettre, sans autre manipulation, un examen polarimétrique dont l'utilité n'est pas à négliger.

Ainsi que l'ont indiqué BARJANSKY et d'autres auteurs, les urines des malades ayant absorbé de la marétine sont, en effet, susceptibles de réduire la liqueur de Fehling, même lorsqu'elles ne contiennent pas de glucose.

Cependant, pour que la réaction soit nette, il faut que la quantité d'antithermique absorbée soit assez considérable.

| D'après MM. RÉNON et VERLIAC (*Journal des praticiens*), à la dose de 0,40 centigrammes, la réaction est inconstante.

Quoi qu'il en soit, il y a intérêt, à savoir si l'urine examinée contient une substance réductrice autre que la marétine.

L'examen polarimétrique, non gêné par la coloration jaune du filtratum, aide à lever les doutes.

Nous avons absorbé de la marétine et examiné ensuite notre urine au polarimètre ; nous n'avons pas trouvé de déviation anormale ; il en a été de même pour les urines de plusieurs malades après traitement au nouvel antithermique. Une déviation anormale sera donc une indication

de diriger les recherches sur tel ou tel composé pathologique autre que la marétine.

La marétine, nous l'avons vu, offre bien des réactions chimiques assez nombreuses, mais dans un milieu aussi complexe que l'urine, surtout l'urine de malades, l'eau bromée, l'hypobromite de soude, le chlorure de chaux, le chloroforme et la potasse, le réactif de Nessler, l'azotate d'argent ammoniacal, le formol, l'acide sulfurique formolé, le nitro-prussiate de soude, le molybdate d'ammoniaque, l'acide iodique, le sulfate de cuivre, etc., se prêtent bien difficilement à une caractérisation à la fois rapide, sensible et exacte.

La méthode précédente nous paraît donc, par sa simplicité, avoir une réelle utilité clinique.

Antérieurement, l'usage de l'extrait de saturne du codex a été aussi préconisé par M. LEMAIRE, pour l'étude de l'élimination rénale de la cryogénine. Or, il est facile de s'assurer, avant l'administration de la marétine; si le malade n'a pas absorbé le premier de ces antithermiques et si son urine est normale aux trois essais indiqués plus haut.

Maintenant que nous connaissons des réactions certaines pour déceler la marétine dans l'urine, nous sommes à même de résoudre la question suivante :

Quelle est la durée de son élimination ?

D'après ZAMBELLI et FIORO, elle s'élimine surtout par les urines, sans être altérée ; toutefois, la sueur en renferme aussi une certaine quantité.

D'après ces auteurs, on la retrouverait dans l'urine une demi-heure après l'ingestion, et son élimination irait en croissant pour atteindre son maximum trois heures après : elle serait complète au bout de six heures.

Ces données nous paraissent un peu erronées, nous allons le voir par les deux expériences suivantes :

Si l'on fait absorber à un homme bien portant, avec filtre rénal intact, un cachet de 0,25 centigrammes de marétine, à jeun, dans un grand verre d'eau, l'élimination dure plus de trois jours.

Si, d'autre part, l'absorption du même cachet, chez le même individu, a lieu immédiatement avant le diner, dans une infusion chaude de tilleul, les réactions à l'ammoniaque et à la liqueur de Fehling sont faiblement positives trois jours après.

Nous voyons donc que cette assez longue durée du séjour de la marétine dans l'organisme, après absorption d'une seule dose d'antipyrétique est à considérer.

Théoriquement, et par suite cliniquement, on ne devra par conséquent pas perdre de vue que la phénylhydrazine laisse dans ses dérivés « une tache originelle », c'est-à-dire un degré plus ou moins accentué de toxicité. C'est pour la même raison, qu'il a signalé des dangers dans l'usage imprudent de l'antitherminè, de l'agathine, de l'orthine et de la pyrodine. Il est vrai que l'introduction de nouveaux groupements arrive bien à diminuer la toxicité des produits dérivés, mais dans leur emploi il n'en devra pas moins subsister cette notion, surtout au point de vue pathologique,

où il faut compter avec le mauvais fonctionnement des différents organes et surtout des reins, en particulier chez les fébricitants.

Aussi, dans la pratique journalière, vu l'assez longue durée de l'élimination de la marétine, il faudra manier avec une certaine prudence cet antipyrétique, dont l'action est loin d'être négligeable.

Au total, à l'état normal, comme à l'état pathologique, la durée d'élimination est toujours plus longue que celle indiquée par ZAMBELLI et FIORO. D'après la moyenne de nos observations, nous pouvons dire que cette élimination dure 2 à 3 jours, pour une dose unique et moyenne du produit.

Il nous reste maintenant à envisager la question de la toxicité de la marétine.

La marétine est un produit assez peu toxique, si l'on en croit les nombreuses expériences qui ont été faites à ce sujet, si l'on se rappelle en effet qu'il faut 1 gramme de ce sel pour tuer un lapin, on conviendra que, chez l'homme, 2 grammes ne donneront pas de résultats néfastes. J'ai d'ailleurs vu administrer par erreur cette dose sans aucune conséquence fâcheuse.

Mais son léger degré de toxicité ne serait-il pas en rapport avec la lenteur de son élimination ?

Sans nul doute, il y a entre ces deux facteurs une corrélation étroite, et vu la faible solubilité, la composition chimique de la marétine et son assez long séjour dans l'or-

ganisme, il faudra la manier avec précaution et en surveiller les effets.

Grâce à son action antipyrétique, on évite chez les malades beaucoup de phénomènes de dépression et de collapsus ; l'état général et le système nerveux en retirent toujours un bénéfice très appréciable ; somme toute, c'est un médicament recommandable, non seulement à cause de ses bons effets, mais encore parce qu'il est à peu près inoffensif.

Il ne s'accumule pas dans l'économie au point d'amener à un moment donné certains troubles ; l'organisme, toutefois s'y accoutume un peu et cette accoutumance a généralement lieu, d'après nos observations, au bout de 15 jours. C'est pour cette raison que nous avons pris par habitude de l'administrer 15 jours consécutifs, de cesser 8 jours, puis de recommencer suivant le même procédé.

Toutefois, l'accoutumance dans la bacilliose pulmonaire, qui est le seul cas que nous envisageons, ne paraît pas toujours se produire aussi rapidement ; en effet, nous avons expérimenté l'antithermique pendant un mois chez un de nos malades, sans jamais voir remonter la courbe thermique au-dessus de la normale ; quand, à dessein, pendant un ou deux jours, on soustrayait le malade à son effet, la température remontait aussitôt de $1/2^{\circ}$ à 1° .

La marétine détermine rarement des effets accessoires nuisibles.

En effet, depuis un an bientôt que nous expérimentons le produit, nous n'avons jamais observé de cyanose,

d'exanthèmes médicamenteux, de vertiges, de bourdonnements de tête, de vomissements, de malaises, de méthémoglobinurie ou d'albuminurie.

La question des transpirations et des sueurs provoquées par l'emploi de la marétine, et sur laquelle, nous allons le voir, aucun praticien n'est d'accord, nous croyons, par nos nombreuses observations (plus de 200 malades bacillaires ayant été traités par la marétine) pouvoir en déduire quelques conclusions intéressantes.

Auparavant, nous allons exposer les idées des auteurs allemands qui se sont occupés de la question, et leurs opinions seront d'autant plus utiles qu'ils se sont placés sur le même terrain que nous.

HELMBRECHT a observé, dans quelques cas, de légères transpirations, mais jamais de sueurs abondantes, ni de prostration, même en employant des doses un peu fortes.

Pour ELKAN également, la marétine provoquerait quelques sueurs, mais ce ne serait pas le fait général. Dans toutes ses observations, on ne trouve qu'un seul de ses malades qui, arrivé au dernier degré de la tuberculose, transpira fortement dans les huit derniers jours qu'il prit ce médicament. En cela, il se trouve en contradiction avec nous-mêmes, comme nous le verrons ultérieurement.

SOBERHEIM a un avis un peu plus partagé, et déclare sagement « qu'il a rarement observé des sueurs fatigantes dues à la marétine, chez les bacillaires. »

REINHARD soutient une thèse toute opposée, car d'après lui, la marétine provoque continuellement des transpirations

qui surviennent souvent cinq minutes, parfois une heure après l'ingestion.

HEINRICH classe aussi parmi les effets accessoires désagréables de la marétine, « des sueurs qui surviennent rapidement et parfois sont tellement pénibles que les malades les attribuent sans erreur à leur antifébrine et en refusent systématiquement l'ingestion ».

Quant à BARJANSKY, il prétend qu'il existe toujours des transpirations plus ou moins fortes chez les tuberculeux et elles ne surviennent qu'après la chute de la température.

M. RÉNON qui, sans conteste, a été de ceux qui ont le plus longuement expérimenté la marétine, déclare qu'elle est très bien supportée aux doses quotidiennes de 0,30 centigrammes à 0,50 centigrammes, qu'elle ne donne lieu à aucune transpiration, et qu'elle n'augmente pas sensiblement celles qui existaient avant son emploi.

BAUER et BLANC sont du même avis.

L'expérience leur a même montré que la dose de 1 gr. 50 par jour ne donnait lieu à aucune réaction sudorale. Quelle sera notre conclusion devant une telle divergence d'idées ?

Nous dirons tout d'abord qu'une opinion nette et générale ne saurait être déduite d'un petit nombre d'expériences, qu'il faut, ensuite, tenir grand compte de certains antécédents, du tempérament de chaque malade et de la façon d'administrer le produit. De plus, la bacillose pulmonaire a une évolution et une réaction si diverses avec chaque individu, liées intimement au bon fonctionnement

de tous les organes, qu'il faut vraiment une quantité d'observations pour être autorisé à tirer une loi aussi générale que pourra l'être une loi de biologie. Ce sera le sujet de notre discussion dans le chapitre suivant, consacré à l'effet thérapeutique de la marétine.

Nous dirons cependant, dès maintenant, que jamais elle n'a amené de sudations nettes chez nos malades ; bien au contraire, quand il en existait avant le traitement, elle nous a paru sinon les faire cesser, au moins les améliorer dans une notable mesure.

Entre autres phénomènes d'intolérance ou de toxicité signalés par l'emploi de la marétine, nous relaterons les faits suivants, que nous n'avons d'ailleurs jamais observés nous-mêmes :

Outre le collapsus, cité par quelques auteurs, MM. RÉNON et VERLIAC ont observé de la diarrhée séreuse, sans coliques, mais on peut se demander si cette diarrhée n'était pas en puissance, ou même déjà installée, puisque c'est un symptôme très fréquent de la maladie, lors de l'administration de l'antithermique.

Il en est de même des céphalées qu'on rencontre si souvent chez les bacillaires, et dues soit à de l'intoxication nerveuse par résorption, soit à leurs mauvaises digestions. On pourrait invoquer les mêmes idées pour expliquer les vomissements. D'ailleurs, diarrhée, maux de tête, vomissements, n'est-ce pas là une triade symptomatique de l'affection dont nous nous occupons.

Enfin, ces symptômes persistent généralement après la

suppression de la marétine, ce qui montre bien qu'elle ne doit pas être seule incriminée.

FERDINAND HEINRICH et BARJANSKY insistent beaucoup sur le collapsus provoqué par le médicament, même à dose faible, 0 gr. 25 par jour ; mais dans tous les cas qu'ils ont rapportés, il existait une tare cardiaque ou vasculaire, comme insuffisance, myocardite, phlébite ou artério-sclérose, capables d'expliquer à eux-seuls les phénomènes de collapsus.

D'ailleurs, tous ces faits intéressants ont fort bien pu se produire dans des organismes déjà délabrés et épuisés par la fièvre hectique. De plus, chaque malade peut présenter une tolérance plus ou moins grande, et il est très admissible que dans tous ces cas, on ait vu apparaître quelques actions toxiques que nous regarderons comme inévitables.

Enfin, MM. GUINARD et BERTIER ont signalé (*Bulletin médical de Paris*, 27 mars 1907), un symptôme d'intolérance très intéressant produit par la marétine : c'est l'ictère de la peau et des muqueuses.

Bien que nous ne l'ayons jamais observé nous-mêmes, d'après les observations des auteurs cités plus haut, nous pensons que cet ictère est bien dû à l'antipyrétique, car la cessation du médicament a été suivie de la disparition des accidents.

Il nous reste à nous demander quel est le mécanisme pathogénique de ces ictères ?

Sont-ils attribuables à une destruction globulaire exa-

gérée, comme ceux que l'on obtient avec certains poisons méthémoglobinisants ?

Nous répondrons de suite que la marétine ne produit aucun effet destructeur dans le tissu sanguin, ni déformation de globules, ni diminution de leur nombre ou de leur coloration, ce que l'on peut facilement vérifier au microscope ou à l'hémoglobininimètre de MALASSEZ.

Ces ictères, selon nous, sont peut-être d'origine infectieuse ou digestive. D'ailleurs tous les poisons méthémoglobinisants produisent de la cyanose, fait très rare dans l'emploi de la marétine.

En fin de compte, dans tous ces accidents, il faut tenir aussi grand compte des fortes doses du médicament qu'on a généralement employées, doses nuisibles et complètement inutiles pour obtenir l'effet optima comme nous allons le montrer dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE VI

ACTION THÉRAPEUTIQUE. ADMINISTRATION ET POSOLOGIE DE LA MARÉTINE

La marétine a, tout d'abord, été employée dans le traitement de la tuberculose, mais à la suite de nombreux essais, d'ailleurs fructueux, elle vit peu à peu son champ d'expérience s'étendre et à l'heure actuelle on a tendance à en faire usage dans presque toutes les pyrexies.

Nous rappellerons brièvement quelques résultats obtenus dans le traitement de diverses affections. Ce côté de la question a d'ailleurs fait le sujet de la thèse de M. Marcel TESTÉ (Bordeaux, juin 1908).

Dans la congestion pulmonaire, M. RENON a obtenu de bons résultats par son emploi (3 cas).

Dans la broncho-pneumonie, BLANC a constaté aussi les excellents effets de la marétine : « dans les affections aiguës des voies respiratoires, elle a une action rapide et agit à la fois comme antithermique et sédatif de la douleur ».

D'après ZAMBELLI et FIORO, dans les maladies du poumon, elle augmente l'ampleur des respirations en en dimi-

nuant le nombre ; toutefois, elle est inefficace dans la dyspnée due à des troubles cardiaques.

Dans la fièvre typhoïde, REINHARD a obtenu, avec elle, beaucoup de succès. Utilisée quand les bains froids n'étaient pas supportés, ou avaient peu d'action, elle a nettement abaissé la température et donné une amélioration frappante de l'état général.

Son emploi a été aussi indiqué dans l'embarras gastrique fébrile, les entérites infectieuses, les pleurésies séro-fibrineuses, la fièvre intermittente et les septicémies.

Dans plusieurs cas de grippe et de pneumonie, TESTÉ a remarqué, sinon une guérison rapide, au moins une sédation prompte des phénomènes douloureux, avec chute de la fièvre.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, SOBERHEIM a aussi utilisé avec succès la marétine : « Il faut toujours y avoir recours, dit-il, dans les cas de rhumatisme articulaire aigu, alors que les autres traitements restent sans influence. Dans les polyarthrites, avec température oscillant entre 38° et 39°5, avec des doses de 0 gr. 50, deux fois par jour, les douleurs disparaissent, le gonflement articulaire diminue, et les articulations recouvrent assez vite leur mobilité. »

SOBERHEIM la préconise même spécialement dans l'insomnie consécutive aux troubles névralgiques, chez des malades avec températures subfébriles, les hypnotiques, dans ce cas, ayant un effet trop souvent inconstant.

ULRICH, à l'hôpital de Vienne, a également vanté ses

bons effets, particulièrement remarquables dans le rhumatisme articulaire. Selon lui, elle est d'un effet plus sûr et plus immédiat que l'aspirine ou le salicylate de soude ; ce serait un véritable spécifique de l'affection.

De ce qui précède, il résulte que si la marétine a une action antithermique indiscutable sur les pyrécies en général, elle agit non moins sûrement et non moins vite sur la fièvre des tuberculeux. Nous allons montrer, et ce sera un des points les plus intéressants de notre travail, quels sont les résultats que nous a donné la marétine dans le traitement de la phtisie.

Nous dirons d'abord que les malades sur lesquels nous avons expérimenté se sont presque tous présentés à nous dans la deuxième et surtout la troisième périodes de leur affection.

On comprend en effet facilement que les gens qui se rendent dans un sanatorium de tuberculeux, ne consentent souvent, d'une façon fâcheuse, à y venir qu'à la dernière extrémité ; ou alors ce sont les exigences de la vie qui les ont obligés à se surmener jusqu'à la fin.

Bien qu'en principe, les choses devraient se passer autrement, la grande majorité de nos malades sont donc des cas avancés et anciens. Ainsi donc, dans les hôpitaux de Grenoble (pavillon Chatin), presque tous nos malades nous arrivent déjà très avancés dans leur maladie et avec des températures supérieures à la normale (près de 70 % sont fébricitants à leur entrée).

On comprend, dès lors, les services que nous sommes

obligés de demander aux antipyrétiques et l'importance de ces médicaments dans nos prescriptions journalières.

Dans quelques cas, du moins chez les malades susceptibles d'amélioration, la simple cure de repos, au grand air, est un moyen logique, sûr et inoffensif de combattre la fièvre. C'est à lui, tout d'abord, que nous avons recours, à l'exclusion de toute médication, dans les premiers temps du séjour au sanatorium.

Dans ces conditions, nous avons obtenu des défervescences progressives et définitives. D'ailleurs, pour que les antipyrétiques agissent bien, il est nécessaire de condamner le malade au lit.

Mais, il faut l'avouer, il est beaucoup de cas où la cure hygiénique est impuissante et il faut alors agir sur ces malades par des actions thérapeutiques constantes et suffisamment prolongées.

Pour des raisons diverses, nous sommes obligés parfois de conserver très longtemps des tuberculeux avancés, qui n'ont rien à espérer, ni de nos soins, ni de la cure de repos, mais dont nous croyons devoir quand même nous préoccuper journellement.

Ces malades, incommodés et inquiétés par leurs excès de température, passent de mauvaises journées, aussi, en variant nos prescriptions, nous efforçons-nous de modérer leurs accès de fièvre.

La marétine nous rend, en l'occurrence, de grands services, puisqu'elle réalise le but que nous nous proposons.

Elle est toujours mieux supportée que les autres anti-

thermiques, comme la cryogénine ou l'acétanilide. Mais il faut s'en tenir à des doses modérées. Son action se produit doucement, sans brusquerie et sans phénomènes secondaires sur l'appareil digestif, sans troubles circulatoires ni sécrétoires.

Nous n'avons, en effet, jamais vu de malades se plaindre réellement de transpirations et surtout de troubles digestifs, même à la suite de l'administration prolongée de la marétine.

D'après M. GUINARD, un malade a pu en prendre pendant sept mois avec très peu d'interruption, aux doses quotidiennes de 0 gr. 35 sans troubles marqués. Nous-mêmes, au début, l'avons administrée à la dose de 1 gramme par jour, sans inconvénient, mais nous avons vite reconnu que cette posologie était excessive.

C'est dans ces cas, sans doute, favorisés par de l'intolérance et de l'accumulation, que les différents auteurs cités ont vu apparaître des phénomènes toxiques.

L'abaissement de la température, sous l'effet de la marétine, se produit généralement en une demi-heure, quelquefois en deux ou trois heures, donc avec une lenteur suffisante pour laisser un certain temps le malade sous son action bienfaisante. Mais, en moyenne, l'effet d'une seule dose ne dure pas au-delà de trois ou quatre heures.

L'action que la marétine a chez les fébricitants est donc limitée ; de plus, son pouvoir antithermique ne se manifeste pas pendant toute la durée de sa présence dans l'économie ; c'est pour cette raison que nous renouvelons l'ad-

ministration journalière du produit, avant complète élimination des doses précédemment ingérées.

Chez les bacillaires, il n'y a généralement un peu d'acoutumance qu'au bout de 10 à 15 jours, mais nous avons vu beaucoup de malades rester très sensibles à la marétine pendant des mois.

Voici, en résumé, les résultats qu'elle nous a donnés chez nos malades.

D'abord, la marétine a un effet constant et sûr dans les pyrexies tuberculeuses. Par une liaison naturelle, à mesure que la température se rapproche de la normale, le pouls devient de moins en moins fréquent, mieux frappé, et l'état général meilleur.

Dans les poussées thermiques du début de la maladie, il agit bien, mais il faut laisser plusieurs jours le malade sous son effet, car au début, elle a un peu tendance à ramener le type inverse, à masquer le mouvement fébrile et semble plutôt déplacer la fièvre que l'abaisser.

Pour HELMBRECHT, l'action antithermique se produirait dans tous les cas, sauf chez les malades qui se trouveraient à un stade trop avancé.

Or, c'est précisément dans de telles circonstances que la marétine s'est manifestée à nous, avec ses effets les plus nets et les plus certains. Beaucoup de nos observations viendront à l'appui de cette assertion.

La marétine, grâce à l'emploi prolongé que nous en avons fait, nous a permis encore de tirer une déduction très intéressante, ayant trait au pronostic de la tuberculose pul-

monaire : toutes les fois, en effet (les exceptions sont très rares) que nous serons en présence d'une fièvre de résorption ou de caséification, chez des caverneux à lésions très étendues, elle sera d'un effet presque certain, et une fois le résultat obtenu, si l'hypothermie se maintient plusieurs jours, on pourra porter le pronostic de mort à très brève échéance.

Au deuxième stade de la maladie, elle amène une apyrexie rapide. La température baisse assez vite, mais il faut laisser quelques jours le malade sous son action. On note quelquefois des exacerbations fébriles, mais malgré cela, la courbe thermique ne monte guère au-delà de 38°.

Nous avons, en outre, remarqué que si l'on continue avec régularité son emploi, on peut s'attendre à ce que les sueurs qui ont pu exister avant, ou dans le cours du traitement, disparaissent assez rapidement. Il en est souvent de même des vomissements qui se trouvent amendés dans une notable mesure.

Un des avantages non moins importants de la marétine est de relever la pression artérielle (en général de 15 à 25 millimètres) ; elle exerce donc une action tonique sur le cœur périphérique en ralentissant le pouls et en lui donnant plus de force. Chez beaucoup de nos malades, les douleurs, courbatures, points de côté ont aussi diminué d'intensité, et par suite, l'état général a été meilleur.

Jamais nous n'avons trouvé d'albumine.

Mais il est un fait important à retenir : c'est que la marétine n'a qu'un effet transitoire ; il est donc nécessaire que

le malade soit constamment sous son action, et même dans ces cas, elle n'est pas indéfinie. Généralement, ses effets deviennent un peu moins rapides et sûrs au bout de quinze jours.

Au total, nous dirons donc que la marétine a une action favorable et certaine dans la phtisie ; qu'elle agit très bien à un stade avancé de la maladie, mais que nous la recommandons surtout à la seconde période, car en influençant favorablement la température, elle améliore notablement l'état général.

De plus, si l'on se rappelle que chez les tuberculeux on constate toujours une exagération des échanges respiratoires, et une déminéralisation organique, qui sont une des conditions de terrain apte à la tuberculose avérée, on comprendra qu'il est logique chez eux de faire usage de ce médicament, possédant une réelle valeur réminéralisatrice et modératrice des échanges respiratoires.

La marétine n'a donc pas seulement une action psychothérapique, comme on a voulu le dire, mais bien une réelle valeur curative puisqu'elle modifie profondément le terrain sur lequel s'est implantée l'infection bacillaire. Même chez les tuberculeux dont la fièvre est due à des lésions avancées, quand elle est rebelle et persiste longtemps, il y a encore grand avantage chez eux à faire usage de la marétine, car elle procure aux malades, après chute de leur température, l'illusion d'aller mieux et de la sorte ils s'alimentent plus volontiers.

Nous devons nous demander maintenant, comment la

marétine produit les résultats thérapeutiques que nous venons de signaler ? Comment, en d'autres termes, les corps renfermés dans ce produit sont susceptibles de tels effets ?

Nous considérerons sommairement un point de vue théorique et pratique.

Au point de vue théorique, nous dirons avec M. A. ROBIN que le pouvoir antipyrétique d'un corps peut se déduire de sa constitution chimique. Ce qui confère à une substance des propriétés antipyrétiques, c'est la présence dans le molécule du radical AzH^2 ; la puissance antipyrétique dépend donc du nombre d'amides existant dans l'édifice moléculaire, et la facilité avec laquelle se dissocie la molécule. Or, c'est précisément le cas de la marétine qui renferme $2AzH^2$, avec un autre radical antinévralgique.

Le point de vue pratique devient essentiellement clinique, car il se résume tout entier dans la façon dont on saura administrer l'antipyrétique.

Ceci nous amène à exposer nos idées sur la posologie de la marétine.

Un fait capital, c'est que l'administration de doses massives du produit amènent souvent des désordres et de l'intolérance. Quelle sera donc la dose quotidienne optima ?

Cette question a été beaucoup controversée, comme nous allons le voir, mais nous pensons qu'il faut l'administrer à doses modérées.

KAUPE donne d'abord à ses malades 0 gr. 50 en une seule fois, puis diminue ensuite journellement suivant l'effet produit.

HEINRICH utilise 0 gr. 50 à 1 gramme en deux fois.

ELKAN prescrit la dose quotidienne de 0 gr. 20, puis deux fois 0 gr. 20 par vingt-quatre heures, ou une seule fois 0 gr. 50 dans le cours de la journée.

BLANC conseille de donner tantôt 0 gr. 25, tantôt 0 gr. 50 en une seule fois.

HELMBRECHT, lui, prescrit des doses plus élevées, 0 gr. 50 jusqu'à trois ou quatre fois par jour.

M. LEMAIRE, se basant sur ses expériences personnelles, sur la durée de l'élimination de la marétine, pense qu'une dose journalière ne dépassant pas 0 gr. 25 est d'un emploi judicieux.

FIORO et ZAMBELLI, dans les formes fébriles légères, préconisent 0 gr. 20 à 0 gr. 25 matin et soir, mais dans les formes graves, ils prétendent obtenir d'excellents résultats en portant les doses à 0 gr. 50.

Chez l'enfant, la dose tolérable et inoffensive serait de 0,01 cgr. par année d'âge.

M. RENON se range à peu près au même avis que les auteurs allemands.

Quant à nous, nous aurons un avis un peu plus éclectique, car, suivant une posologie faible ou plus élevée, nous avons noté chez nos malades des différences très intéressantes dans les courbes thermiques.

Avant de connaître la vraie valeur thérapeutique de la marétine, nous avons d'abord utilisé des doses faibles, 0 gr. 15 une fois par jour, puis deux fois 0 gr. 15 dans les

vingt-quatre heures, mais le résultat obtenu laissait quelquefois un peu à désirer.

Aussi, avons-nous été amené progressivement à augmenter la dose jusqu'à 0 gr. 20, puis 0 gr. 30 deux fois par jour.

Dans ces conditions, les oscillations thermiques, nous ont paru plus manifestes, mais sur les feuilles de température il nous arrivait encore quelquefois de trouver le soir une poussée aux environs de 39° 5 à 40°, en clocher de cathédrale. Malgré cela, nos malades, le matin, étaient apyrétiques.

L'idée nous vint alors d'utiliser la méthode de BORSIERI, dans le traitement du paludisme aigu, de faire agir l'antipyrétique quelques heures seulement avant l'accès.

Chez nos malades, la fièvre commençant généralement à se manifester entre quatre et cinq heures du soir, nous administrâmes la marétine de la façon suivante :

Le matin, à onze heures, un cachet de 0,30 centigrammes renouvelé à quatre heures de l'après-midi. Le cachet donné à onze heures est en vue de prévenir l'accès du soir.

Jamais nous ne prescrivîmes le médicament par doses fractionnées le long de la journée, car selon nous, son action se produit alors à n'importe quelle période du cycle fébrile et risque d'être en grande partie inutile.

Le moment où l'on donne le médicament a donc une grosse importance, et avec cette façon de procéder, on jugule assez facilement les accès fébriles, avec des doses relativement faibles, dont on obtient le maximum d'effet.

Nous croyons donc qu'il est judicieux de donner l'antipyétique à des heures variables, déterminées dans chaque cas, par le moment où l'accès de la veille s'est produit. Dans nos observations, onze heures du matin et quatre heures du soir, nous ont paru les instants les plus propices.

Chez tous nos malades, sauf quelques exceptions, nous avons prescrit la marétine pendant quinze jours, avec huit jours de repos dans l'intervalle, pour recommencer suivant le même processus, jusqu'à extinction complète de la fièvre.

Nous n'avons jamais constaté d'effets accessoires sérieux, ayant pu être mis sur le compte de la marétine.

D'ailleurs, pour pallier aux inconvénients qui ont été signalés par quelques praticiens, nous pourrions employer les moyens suivants :

Les troubles gastriques pourront être évités, si l'on a soin de faire prendre le médicament dans un peu d'eau de seltz ou plus simplement d'eau alcaline. On pourra aussi mélanger à la marétine un peu de bicarbonate de soude.

Si l'on constate des sueurs dans le cours du traitement, il faudra, ou ne pas s'en occuper, car elles seraient assez vite arrêtées par la marétine, ou incorporer au produit un peu de camphorate de pyramidon, 0 gr. 15 d'atropine, d'agaric de chêne 0 gr. 30 ou d'eumydrine, 0 gr. 001.

De plus, quand on donne des antipyétiques pendant un certain temps, il sera quelquefois raisonnable de leur associer un diurétique sous forme de tisanes ou de produits chimiques.

La formule suivante, que nous recommandons, nous a donné d'excellents résultats :

{	Marétine	0,30 cgr.
	Poudre de scille.....	0,05 cgr.
	Bicarbonate de soude.....	0,15 cgr.

pour un cachet.

On pourra substituer à la poudre de scille l'urotropine, la caféine et tous les diurétiques.

Les comprimés Bayer, rigoureusement dosés à dix centigrammes, avec un produit chimiquement pur, nous ont donné aussi d'excellents résultats.

Au total et pour conclure, nous dirons donc qu'il faut administrer la marétine à dose modérée, mais toutefois suffisante (0 gr. 30, 2 fois par jour), mais le point capital c'est de la donner de façon à ce qu'elle agisse au début de l'élévation thermique.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié les caractères physico-chimiques de la marétine, son élimination, sa toxicité, ses effets et sa posologie. Comme cet antithermique nous a paru être un vrai spécifique des pyrexies tuberculeuses, nous avons voulu nous-mêmes nous rendre compte de la valeur de ce nouveau médicament. Nous en avons surveillé attentivement les effets et toutes les observations qui suivent ont trait à son emploi dans ce cas particulier.

OBSERVATION I (*Personnelle*)

J. L., 29 ans, manœuvre.

Antécédents. — Père mort d'hémorragie cérébrale. Mère bien portante.

Un frère mort d'accident ; un autre en bonne santé. Personnellement, à l'âge de neuf ans, il eut une adénite cervicale opérée. Durant son service militaire, il eut une otite, puis une perforation du tympan ; il fut réformé.

A son entrée à l'hôpital, le 1^{er} décembre 1908, on constate à l'exa-

men un amaigrissement considérable. Les crachats sont nummulaires, purulents, quelquefois striés de sang.

Examen somatique :

A la percussion. — En avant : Submatité dans le creux sus-claviculaire gauche ; à droite, elle est moins marquée.

En arrière : Submatité dans la fosse sus-épineuse gauche ; à droite, tympanisme occupant la moitié supérieure du poumon.

A l'auscultation. — En avant et à gauche, inspiration très prolongée et saccadée.

En arrière : Craquements fins dans la moitié inférieure du poumon gauche.

Souffle amphorique très net dans la fosse sous-épineuse droite.

Le malade transpire la nuit abondamment ; le sommeil est inquiet et il existe un peu de diarrhée. Il se plaint aussi de quelques points de côté, variables, tantôt sous les mamelons, tantôt entre les épaules.

La température à l'entrée est de 38°1.

Comme nous le faisons systématiquement, notre malade fut mis au repos absolu au lit pendant 5 jours. A partir de cette date, comme sa fièvre, le soir, était toujours supérieure à 38°, nous lui fîmes donner tous les jours deux cachets de 0 gr. 30 de marétine, à 11 heures du matin et 5 heures du soir.

Voici le relevé des températures du **Matin** et du **Soir**.

	Le 7 décembre.....	»	38°7	
	Le 8 —	37°6	38°9	
	Le 9 —	37°5	38°5	
	Le 10 —	37°	38°8	
	Le 11 —	37°3	38°4	
0 gr. 25	Le 12 —	37°9	39°	0 gr. 25
de marétine.	Le 13 —	37°4	38°1	de marétine.
—	Le 14 —	37°5	37°9	—
—	Le 15 —	37°3	37°7	—
—	Le 16 —	37°5	37°5	—
—	Le 17 —	37°6	36°9	—

En résumé, la température a subi un abaissement assez rapide. Aucun accident à signaler. Le malade, qui avait peu d'appétit et

se plaignait de courbatures générales, se trouve très notablement amélioré.

Les transpirations ont disparu.

OBSERVATION II (*Personnelle*)

B... Louise, 23 ans, couturière. Entre à l'hôpital le 30 juin 1900.

Antécédents héréditaires : Père mort à la suite d'une chute.

Mère morte d'ictus apoplectique. Trois frères ou sœurs morts en bas âge. Une sœur vivante et bien portante.

Comme antécédents personnels : rougeole et coqueluche dans l'enfance.

Notre malade a toujours été d'une santé malade. Réglée à 12 ans et demi et régulièrement jusqu'au mois de septembre dernier.

A pendant deux ans travaillé dans un magasin humide, non chauffé en hiver. Au mois de février, la malade se mit à tousser et à expectorer. Depuis, malgré un séjour de un mois à la campagne, la toux et l'expectoration persistent, quoique ayant un peu diminué.

Sur les conseils d'un médecin, la malade entre à l'hôpital.

Dès son entrée, on constate à l'examen une anémie profonde ; les muqueuses labiales, gingivales et conjonctivales sont très décolorées. L'amaigrissement est considérable. Depuis deux mois, elle a perdu plus de huit kilos. 58 kilos pour une taille de 1 m. 71.

Examen somatique :

1^o *Appareil respiratoire*. — A la percussion et à la palpation : En avant : matité à gauche et vibrations exagérées.

En arrière : matité à gauche dans les fosses sus et sous-épineuses, avec augmentation des vibrations. A droite, sub-matité dans la fosse sus-épineuse.

A l'auscultation : En avant et à gauche, souffle caverneux avec des râles humides à l'inspiration. A la fin de l'expiration, on entend quelques bulles qui éclatent avec un timbre métallique. Ces râles s'entendent jusque vers la quatrième côte.

A droite, respiration rude et soufflante.

En arrière : Dans la fosse sus-épineuse gauche, diminution du murmure vésiculaire, avec râles humides augmentés après la toux

ét perçus aux deux temps de la respiration. Bronchophonie à la base gauche.

A droite, respiration rude et soufflante avec un peu de bronchophonie.

2° *Appareil cardio-vasculaire.* — La pointe bat normalement dans le 5^e espace intercostal, un peu en dedans du mamelon. Aucun bruit adventice.

Murmure veineux continu dans la jugulaire droite. Pas de souffle.

3° *Appareil digestif.* — Langue un peu saburrale. L'appétit est presque nul.

Le digestions sont lentes ; un peu de constipation.

Les règles ne sont pas apparues depuis neuf mois. Depuis cette époque, quelques pertes blanches.

Température à l'entrée : 39°.

Pas d'albumine dans les urines.

Le 5 juillet, on note quelques modifications dans l'auscultation au sommet gauche. Plus de souffles cavitaires ni de râles : ils ont fait place à une grande obscurité respiratoire, avec disparition du murmure vésiculaire, mais si l'on fait tousser la malade, on perçoit du gargouillement.

Le 10 juillet, au sommet gauche, on perçoit maintenant le double souffle caverneux. Pas de bruit de pot fêlé à la percussion.

En arrière, dans la moitié supérieure du poumon gauche, on entend des râles humides à grosses bulles aux deux temps.

Dans la fosse sus-épineuse droite, on entend aussi un souffle caverneux avec gargouillements.

Température à grandes oscillations.

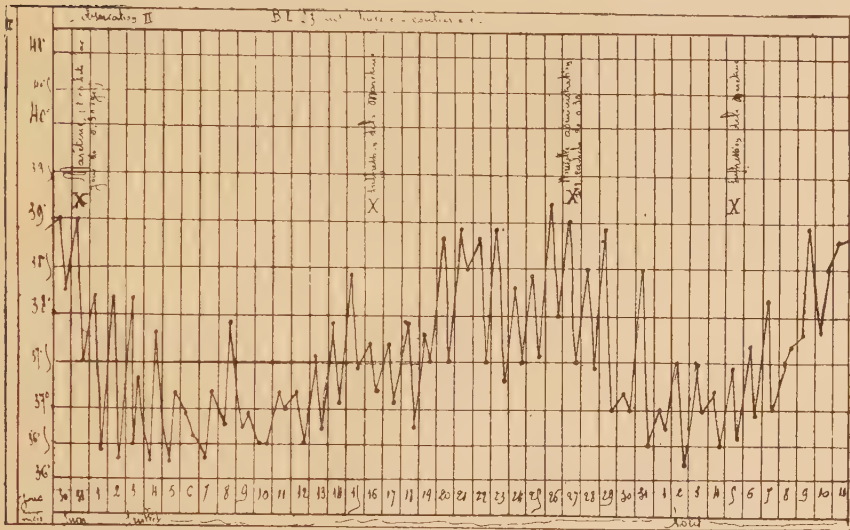
Le 16 juillet, persistance des mêmes signes à l'auscultation.

Après être restée quelques jours au repos absolu au lit, la malade reçut deux cachets par jour de marétine de 0 gr. 30 à 11 heures du matin et 5 heures du soir.

On consultera le tracé ci-joint qui donne un abaissement progressif et soutenu, digne d'attirer l'attention.

Nous avons suivi attentivement notre malade, et nous n'avons pu relater aucun effet secondaire. Les points de côté ont disparu au bout de trois jours ; au début, nous n'avons pas remarqué de différence notable au point de vue de la sudation, sauf au bout de neuf jours, où elles ont nettement diminué.

Elle est calme la nuit, et le 16 juillet, l'appétit était un peu revenu, en même temps que l'état général paraissait meilleur.



OBSERVATION III (Personnelle)

L. R., 16 ans.

Diagnostic : Bacillose pulmonaire. Caverne au sommet gauche. Poussées de granulie.

On a essayé, au point de vue antithermique successivement chez ce malade :

a) Un badigeonnage à l'huile de pétrole (1 gr.) qui a été suivi de frissons, puis de transpirations. Le résultat a été presque nul. Abaissement thermique de 4 dixièmes de degré.

b) Un badigeonnage au baume du Pérou. Aucun succès.

c) Un badigeonnage avec 1 gramme de gaïacol. Abaissement maximum de un demi degré.

d) 0 gr. 80 de phénacétine en deux fois. Peu d'action.

e) 0 gr. 45 de cryogénine en deux fois. Pas tolérée.

f) 2 cachets de 0 gr. 25 de marétine.

L'action antithermique est cette fois très nette et elle empêche la production de l'accès du soir. Aucune intolérance ne s'est manifestée chez notre petit malade, ni collapsus, ni douleurs gastriques. Le pouls, qui était filiforme et rapide le soir, est devenu rapidement plus plein et mieux frappé.

Nous avons noté, pendant plusieurs jours, quelques sueurs le matin, mais, pour les expliquer, nous tiendrons compte de la température qui était très élevée quand on a donné la première dose.

Voici le relevé des températures de la journée.

	Matin		Soir	
25 novembre 1908,	8 h.	39°1	2 h.	38°1
	9 h.	39°3	3 h.	38°7
	10 h.	40°5	4 h.	39° 0 gr. 25 de marétine.
0 gr. 25 de marétine.	11 h.	40°6	5 h.	38°
	midi	38°9	6 h.	37°8
	1 h.	38°3	7 h.	37°5

Nous avons donc administré deux cachets de marétine à 11 heures et 4 heures du soir. La fièvre a baissé progressivement, plus rapidement le soir. Après huit jours de ce traitement, notre malade avait une apyrexie complète avec grande amélioration dans son état général.

OBSERVATION IV (*Personnelle*)

P. V., 41 ans, domestique. Entre à l'hôpital en novembre 1906, et en ressort, à son dire, bien amélioré en mai 1907, mais rentre à nouveau, pour la même maladie, en avril 1908.

Antécédents héréditaires : Parents inconnus.

Antécédents personnels : Réglée à 15 ans régulièrement. Pas de maladie avant cet âge. Six mois après la première menstruation, elle eut une perte abondante, qui persista plus ou moins forte pendant une vingtaine de jours. Elle devint très anémique ; nouvelle perte quelque temps après. En 1906, elle eut une bronchite.

Vers l'âge de 16 ans, sa voix devint enrrouée, avec périodes d'aphonie absolue. Facies chlorotique, muqueuses décolorées. Peu de toux,

peu de sueurs nocturnes à cette époque. Digestions capricieuses ; quelques vomissements alimentaires, pas de constipation. Légères douleurs à la région épigastrique avec irradiations lombaires. Jamais d'hématémèses. Points névralgiques thoraciques.

Cet état s'améliora par son premier séjour à l'hôpital, mais devant une recrudescence de tous ces symptômes, elle ne tarda pas à y rentrer à nouveau. Les phénomènes qui dominent alors sont les douleurs stomacales, mais sans vomissements.

Pas de perte nouvelle. La malade, en avril 1908, souffre beaucoup de son estomac. Le bicarbonate de soude et le lait la soulagent.

A ce moment l'amaigrissement est notable. Elle se plaint, depuis huit jours, d'un point de côté dans l'hypochondre gauche. Dans la région de la pointe du cœur, on note un frottement dur, rude, très limité, augmentant dans l'expiration, mais disparaissant dans l'inspiration profonde.

Le 20 avril, signes d'un pneumothorax à début brusque.

Le 22 avril, elle accuse une douleur constante dans l'hypochondre droit. A ce niveau, on note de l'empâtement.

Le 26 avril, les signes du pneumothorax ont disparu, mais on a tous les symptômes d'un petit épanchement pleural. Matité remontant à cinq travers de doigt environ de la base, abolition des vibrations thoraciques et du murmure vésiculaire ; œgophonie, pectoriloquie aphone. Dans la base de la région inter-scapulo-vertébrale, on perçoit, mais à intervalles irréguliers, un petit souffle doux, lointain et voilé.

L'espace semi-lunaire de Traube est sonore et la pointe du cœur n'est pas déviée.

Une ponction exploratrice, faite dans la zone mate, ramène un liquide jaune citrin.

La température, à ce moment, était de 38°1.

Plusieurs jours se passèrent sans que l'épanchement nous parût augmenter. Après analyse des urines, nous fîmes placer un vésicatoire sur le côté gauche, et le 15 mai tous les signes de notre pleurésie avaient disparu. Il persistait toutefois dans la région un peu de submatité.

Mais, à partir de cette époque, les lésions pulmonaires qui, à son entrée, étaient assez peu avancées, firent de grands progrès.

Le 15 avril, l'examen du poumon nous révéla les lésions suivantes :

Au sommet gauche, quelques craquements secs inspiratoires ; l'expiration est rude, soufflante et granuleuse.

Au sommet droit, on ne trouve que de l'obscurité respiratoire.

A la percussion, les deux fosses sus et sous-épineuses gauche et droite sont un peu submates.

En avant, dans les deux régions sous-claviculaires, la respiration est râpeuse et l'inspiration franchement saccadée.

Le 15 mai, nous constatons à l'auscultation que les deux sommets sont en voie de ramollissement rapide, et outre des râles humides nombreux, nous percevons deux souffles cavernulaires.

L'expectoration est franchement purulente ; anorexie absolue.

La température oscille entre 38°5 et 39°8.

L'état général devient de plus en plus mauvais, et en présence d'une température aussi élevée, nous conseillâmes à notre malade de prendre tous les jours, à 11 heures du matin et 5 heures du soir, un cachet de 0 gr. 30 de marétine.

La température, au bout de cinq jours, arriva insensiblement à la normale, pour faire bientôt place à de l'hypothermie qui persista dix-neuf jours. Durant ce laps de temps, notre malade eut l'illusion d'aller beaucoup mieux ; elle s'alimentait assez volontiers et nous demanda même plusieurs fois à se lever.

Nous n'avons noté aucun symptôme d'intolérance.

OBSERVATION V

E. C., 40 ans, forgeron. Entre à l'hôpital le 10 décembre 1907.

Bacillose du sommet droit avec bronchite généralisée. Tousse depuis six mois, transpire la nuit et maigrit. Anorexie, frissons, fièvre vespérale, point de côté à droite.

A son entrée à l'hôpital, on trouve à l'auscultation des signes très nets de tuberculose avancée : caverne de la grosseur d'un œuf au sommet droit avec gargouillements. Bruit de pot félé dans la région sous-claviculaire droite.

Au sommet gauche, matité avec exagération des vibrations thoraciques. Ramollissement de tout le tiers supérieur.

Mis au repos absolu au lit, nous tentâmes d'abaisser sa température vespérale avec deux doses pro die de 0 gr. 30 de marétine.

Chaque jour, la température subit un abaissement très notable. Voici d'ailleurs les résultats que nous avons obtenus :

Température du soir les huit premiers jours : entre 39° et 39°6.

				Matin	Soir	
	10 décembre.....			39°	39°6	
0 gr. 30	18 —			39°1	39°4	0 gr. 30
marétine.	19 —			38°4	38°8	marétine.
—	20 —			38°	38°1	—
—	21 —			37°6	37°8	—
—	22 —			37°5	37°4	—
—	23 —			37°5	37°2	—
—	24 —			37°1	37°3	—

Chez ce malade, la température a commencé à baisser deux heures après l'ingestion du médicament. Elle n'a provoqué ni troubles gastriques, malgré le très mauvais état de ses voies digestives et le manque d'appétit, ni transpirations. Les frissons et le point de côté ont complètement disparu le 22 décembre. Le 24 décembre, il se sent manifestement mieux, demande à manger et même à se lever.

Le 27 décembre, nous supprimons la marétine et la température resta aux environs de la normale.

OBSERVATION VI (*Personnelle*)

M. J., 37 ans, couvreur.

Antécédents héréditaires : Père mort de pneumonie ; mère bien portante. Un frère mort à 18 mois de méningite, un autre à deux ans de Dothiéntérie, trois autres frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels : Il eut une fièvre typhoïde à l'âge de 9 ans et en même temps un exanthème scarlatiniforme. Jamais aucune autre maladie. Il tousse tous les matins depuis six mois et c'est ce qui l'a amené à rentrer à l'hôpital. Son métier le vouant à des refroidissements continuels, il a été à cette époque exposé à une pluie intense, qui lui occasionna une bronchite, à la suite de laquelle sa maladie se déclara.

Il prenait ses repas chez un marchand de vin avec des camarades qui toussaient beaucoup, avaient des hémoptysies et crachaient à

terre. L'atmosphère du débit de vin était pleine de fumée et de poussière ; lui-même fumait beaucoup. Il semble donc qu'il se soit contaminé dans cet endroit. Ne paraît pas avoir fait d'excès d'alcool. Aucune maladie vénérienne.

Le début de la maladie s'est manifesté par une toux quinteuse, des frissons, un point de côté gauche, et un mois après survinrent des hémoptysies. Il ne se soigna pas. Des sueurs survinrent la nuit avec un amaigrissement rapide. Jamais de diarrhée.

Malgré tout cela, il continua son travail, mais il fut bientôt obligé de rentrer à l'hôpital le 3 janvier 1908.

Etat actuel : Le 10 janvier poids 54 kilos.

La toux est devenue continue et entraîne à sa suite de nombreux vomissements (toux émétisante). Sueurs toutes les nuits. Pas d'insomnies, ni de diarrhée, ni de maux de tête. Le point de côté, après l'application d'un vésicatoire, a un peu cédé en intensité. L'expectoration est muco-purulente, mais assez peu abondante.

Examen somatique :

La température, depuis son entrée, s'est maintenue assez élevée (se reporter au tracé thermique ci-contre). Le malade est très amaigri et la moiteur du corps est très accentuée.

Poumon droit. — Sommet : Sonorité normale, mais à l'auscultation on entend des râles sous-crépitaux fins, disséminés dans toute la hauteur du poumon, et survenant surtout par bouffées à la fin de l'inspiration.

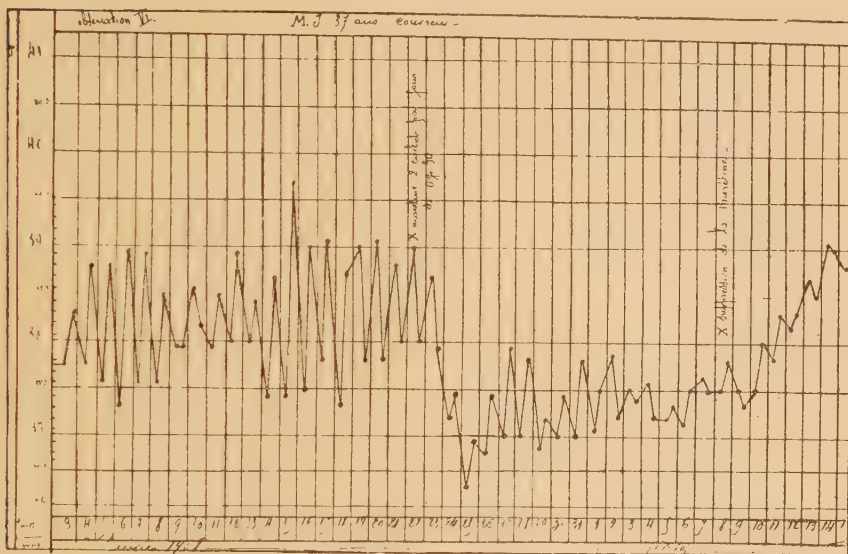
Poumon gauche. — La percussion est douloureuse dans la fosse sus-épineuse gauche ; on y trouve de la matité et de l'abolition complète de l'élasticité ; il en est un peu de même dans la fosse sous-épineuse. A l'auscultation, on ne trouve toutefois rien d'anormal, si ce n'est une respiration légèrement granuleuse dans la fosse sus-épineuse. Dans la fosse sous-épineuse, on trouve un souffle caverneux très net avec gargouillement, si l'on a soin de faire tousser le malade.

En avant, dans la région sous-claviculaire gauche, la respiration est rude, mais accompagnée d'aucun signe adventice. On note également un peu de douleur à la pression et à la percussion, qui donne une sonorité normale à droite, mais une respiration rude et soufflante.

Cœur. — Rien à signaler. Pouls, 91 ; un peu dicrote, mais régulier et un peu tendu. Tension artérielle, 15.

On voudra bien se reporter au tracé intéressant ci-joint, pour suivre l'abaissement de la courbe, provoqué par l'ingestion de ce sel.

Durant le traitement, le malade n'a accusé aucun malaise particulier. Il repose mieux la nuit, paraît moins las et la sudation s'est un peu modifiée.



OBSERVATION VII (Personnelle)

B. J., 35 ans, manœuvre. Entre à l'hôpital le 12 juin 1908.

Antécédents : Père mort de fluxion de poitrine ; mère morte de bronchite chronique. Un frère bien portant. Etant enfant, il eut des rhumatismes articulaires aigus et à 19 ans, une pleurésie.

A 32 ans, il contracta la fièvre typhoïde, puis une nouvelle pleurésie. Il resta huit mois malade et toussa beaucoup.

Marié à une fille en bonne santé. A perdu un enfant mort à 3 ans de bronchite capillaire.

L'affection actuelle remonte à deux mois environ. Il tousse, mais crache peu. N'a jamais eu d'hémoptysie. Diarrhée presque conti-

nuelle depuis six mois. L'amaigrissement a été très considérable, puisque le malade a perdu 14 kilos.

Actuellement : Il accuse un point de côté vers les 3^e et 4^e espaces intercostaux. Il tousse par quintes, principalement la nuit. L'expectoration est abondante, l'appétit nul.

A la percussion et à la palpation. — En avant : Sonorité normale.

En arrière : Les sommets sonnent mal ; les bases et le tiers moyen sont normaux. Les vibrations sont diminuées au sommet.

A l'auscultation. — En avant : Craquements et souffle au sommet gauche du côté de l'articulation de l'épaule.

A droite : Quelques craquements au sommet après la toux. La respiration est soufflante dans les creux sus-claviculaires des deux côtés.

En arrière : Double souffle dans les creux sus-scapulaires. Gargouillements avec râles humides dans le tiers supérieur. Au tiers moyen on perçoit encore quelques craquements. Aux bases, la respiration est normale :

Rien à signaler au cœur.

Le foie est petit. La langue saburrale. Le ventre est douloureux. Cicatrice de cure radicale de hernie à gauche.

La température à l'entrée est de 38°3.

Huit jours après un repos absolu au lit, on lui fait prendre matin et soir un cachet de 0 gr. 30 de marétine, la cure hygiénique n'ayant eu aucun effet sur sa fièvre.

Voici le relevé de ses températures :

		Matin	Soir	
0 gr. 30	20 juin	38°	39°3	0 gr. 30
marétine	21 —	37°6	38°4	marétine
—	22 —	37°5	38°	—
—	23 —	37°7	37°6	—
—	24 —	37°4	37°6	—
—	25 —	37°4	37°4	—
—	26 —	37°1	36°9	—
—	27 —	36°6	37°5	—

Aucun effet accessoire à signaler. Le point de côté a disparu, l'appétit est meilleur et le malade paraît un peu moins prostré. Le repos est très satisfaisant pendant la nuit.

OBSERVATION VIII (*Personnelle*)

R. A., 28 ans, employé à la Compagnie des Tramways.

Entre à l'hôpital le 20 avril 1908.

Rien de particulier à signaler dans ses antécédents. Hémoptysie abondante il y a sept mois. Amaigrissement notable.

A l'auscultation, aux deux sommets, inspiration rude et soufflante avec expiration prolongée. A gauche et à droite, les deux régions sus et sous-épineuses sont mates à la percussion ; les vibrations thoraciques sont un peu exagérées. Craquements dans toute la moitié supérieure du poumon gauche. Aux deux bases, on note un peu d'obscurité respiratoire, avec de gros râles humides de bronchite. Sueurs nocturnes abondantes. Le matin, la température est à peu près normale, mais le soir le malade est toujours en proie à une fièvre assez intense, variant entre 39° et 39°5.

Il fut mis au traitement de la marétine suivant notre méthode déjà indiquée, le 28 avril 1908.

Nous vîmes rapidement la température baisser en lysis, et au bout de six jours, notre malade était complètement apyrétique.

Après huit jours de traitement, la température demeura normale.

Les sueurs ont un peu diminué d'intensité ; l'appétit est toujours capricieux et la faiblesse assez prononcée, mais il se sent beaucoup mieux et passe des nuits bien meilleures.

OBSERVATION IX (*Personnelle*)

G. C., 40 ans, forgeron. Entre à l'hôpital le 1^{er} mars 1908.

Antécédents héréditaires : Père mort d'une pleurésie, mère morte en couches ; un frère mort d'obésité à 50 ans. A encore un frère et une sœur bien portants.

Antécédents personnels : Aucune maladie antérieure intéressante à signaler. A fait cinq ans de service militaire en Afrique. Bonne santé jusqu'en 1906, année où il eut plusieurs hémoptysies, qui ne l'empêchèrent pas de continuer ses occupations. Mais, il y a deux ans, devant une faiblesse généralisée, il fut obligé d'interrompre son

travail. Il a considérablement maigri. Depuis un mois, il a des sueurs nocturnes très abondantes.

Examen somatique :

A son entrée, on constate à l'examen de l'amaigrissement. Voix enrouée : toux fréquente par quintes qui réveillent le malade la nuit. Expectoration muco-purulente. Le thorax est très amaigri et les espaces intercostaux présentent de notables dépressions.

A la percussion et à la palpation. — En avant : Submatité avec exagération des vibrations thoraciques à droite. Matité très nette dans la fosse sous-claviculaire, mais pas de bruit de pot fêlé. Exagération des vibrations thoraciques.

En arrière : Submatité dans les fosses sus et sous-épineuses. Exagération des vibrations à droite. On note aussi un peu de submatité dans les fosses sus et sous-épineuses.

A l'auscultation — En avant : Diminution du murmure vésiculaire. Expiration soufflante et prolongée : petits craquements secs après la toux, à droite. Souffle caverneux intense aux deux temps ; gargouillements après la toux à gauche.

En arrière : Dans la fosse sus-épineuse, souffle inspiratoire et expiratoire avec gargouillements après la toux. Dans la fosse sous-épineuse, gros râles humides à l'expiration surtout à droite. Souffle caverneux aux deux temps qu'on peut percevoir jusque dans la région inter-scapulo-vertébrale. Gargouillements après la toux dans la fosse sous-épineuse ; quelques râles humides aux bases à gauche.

Cœur. — La pointe bat dans le cinquième espace intercostal à deux travers de doigt du bord gauche du sternum. Les bruits sont normaux et réguliers.

Tube digestif. — La langue est bonne ; l'appétit assez bien conservé. La digestion se fait assez bien ; pas de constipation.

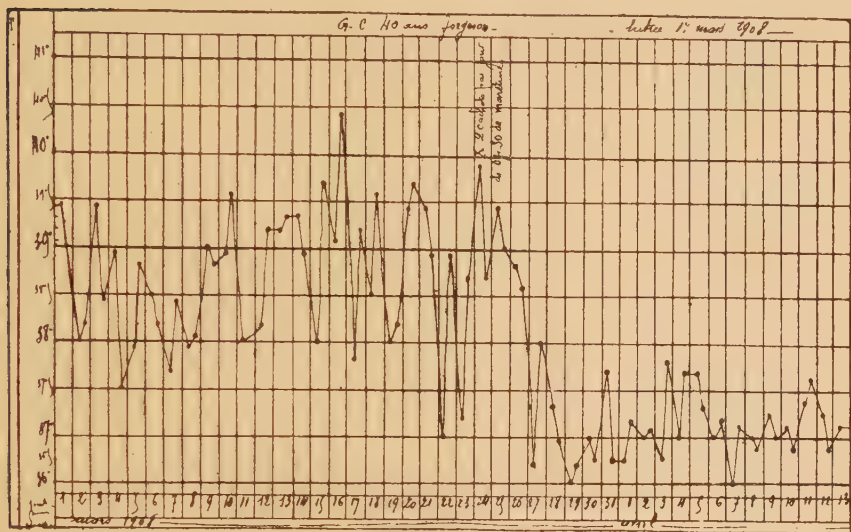
A son entrée, la température était de 38°5.

Quinze jours après son entrée : enterorragie et diarrhée. On lui donne une potion renfermant V gouttes d'adrénaline qui arrête rapidement les selles sanglantes, et devant la persistance de la fièvre, à grandes oscillations, on lui conseille de prendre, matin et soir, un cachet de 0 gr. 30 de marétine.

Le tracé ci-joint donnera l'idée très exacte de la marche qu'a suivie la température, sous l'influence de l'antifébrine.

Le malade n'a noté aucun malaise. Son état général s'est amélioré

peu à peu. Les sueurs nocturnes paraissent être moins abondantes. Les céphalées et le point de côté ont totalement disparu.



OBSERVATION X (Personnelle)

M. F., 35 ans, boulanger.

Entre à l'hôpital le 10 mai 1908.

Pas d'antécédents héréditaires. Bonne santé jusqu'à 32 ans.

Il y a 5 ans, il eut une bronchite suivie de fluxion de poitrine. Depuis, sa santé est restée altérée ; il toussait tous les hivers et expectorait des crachats jaunâtres.

Depuis trois semaines, il a interrompu son travail. Perte d'appétit et amaigrissement prononcé. Sueurs nocturnes. Il a eu quelques crachats sanguinolents.

Il entre à l'hôpital, dit-il, pour sa toux opiniâtre et sa faiblesse généralisée.

À l'entrée, on constate un amaigrissement assez prononcé ; une toux fréquente et voilée. Sa voix présente un timbre étouffé. Les

crachats sont épais, nummulaires, nageant dans le reste de l'expectoration qui est visqueuse.

A la percussion et à la palpation. — En avant : Les poumons présentent de la submatité sous la clavicule droite, où l'on trouve également de l'exagération des vibrations thoraciques. Sonorité normale dans la fosse sous-claviculaire gauche.

En arrière : Submatité dans les deux fosses sus-épineuses.

A l'auscultation. — En avant : Obscurité du murmure vésiculaire des deux côtés, mais plus marquée à droite. Du même côté, inspiration saccadée ; expiration prolongée à droite et à gauche.

En arrière : Obscurité du murmure vésiculaire particulièrement dans les deux fosses sus-épineuses. Respiration soufflante.

Les bases du poumon paraissent intactes.

Cœur. — La pointe bat normalement dans le 5^e espace intercostal, un peu en dedans de la ligne mamelonnaire.

Pas de bruits adventices.

Tube digestif. — Langue bonne. Un peu d'entérite manifestée par une diarrhée chronique. L'état général est mauvais. Pendant la nuit, agitation pénible et sueurs abondantes.

La température à l'entrée était de 39°5.

La fièvre se maintenant toujours dans ces limites élevées malgré le repos au lit, nous lui fîmes prendre pendant 8 jours, matin et soir, un cachet de 0 gr. 30 de marétine.

La fièvre baissa insensiblement à 38°, puis 37°5, où elle se maintint définitivement.

Après quelques jours, notre malade reposait mieux, ses transpirations étaient un peu moins abondantes et il reprenait un peu d'appétit et de force.

OBSERVATION XI, prise dans le service de M. le D^r Traversier, médecin des Hôpitaux de Grenoble.

P. A., 32 ans, lingère.

Diagnostic : Syphilis à l'âge de 12 ans (séjour de deux ans à l'Antiquaille de Lyon, où elle fut traitée pour cette affection). Bacilliose pulmonaire, avec ramollissement et ulcérations, dont le début remonte à deux ans.

Albumine dans les urines, avec symptômes d'urémie gastro-intestinale ayant cédé au traitement (régime lacté).

Observation. — *Antécédents héréditaires* : Mère morte à 42 ans de bacilliose pulmonaire. Père à 72 ans de bronchite chronique.

Antécédents personnels. Réglée à 14 ans d'une façon assez régulière.

A l'âge de 12 ans, elle contracta à Lyon une syphilis qui nécessita un séjour de deux ans à l'Antiquaille.

Jusqu'à 30 ans, l'état de santé fut assez satisfaisant, mais devant une faiblesse généralisée, elle fut obligée de rentrer à l'hôpital en juin 1907. Deux ans auparavant, elle déclare déjà avoir contracté plusieurs bronchites très longues à guérir. Sous l'action du moindre effort, elle toussait facilement, et depuis cette date, une toux opiniâtre s'installa avec amaigrissement assez prononcé. Peu à peu survinrent des hémoptysies à répétition pendant un mois, avec température atteignant fréquemment 39° et 40°. On prescrivit alors le repos au lit le plus absolu, pendant trois mois et demi et il fut suivi d'une amélioration notable. Mais ayant voulu reprendre ses occupations un peu trop tôt, elle rechuta au bout d'un mois : de nouvelles hémoptysies s'installèrent, avec expectoration abondante, légèrement muco-purulente.

Depuis un an, les hémoptysies ont à peu près cédé : toutefois, de loin en loin, on trouve le matin quelques crachats un peu hémoptoïques.

Examen somatique :

L'inspection du thorax ne révèle ni atrophie musculaire, ni amaigrissement bien notable.

En arrière, au sommet droit, les vibrations sont nettement exagérées. Submatité aux deux sommets.

La respiration est rude et soufflante à droite ; l'expiration est prolongée et on peut entendre des craquements après la toux.

A gauche, l'auscultation révèle aussi de nombreux craquements humides, avec bronchophonie et retentissement de la toux. Pas de pectoriloquie aphone.

En avant, on a de la submatité sous la clavicule gauche, mais aucun bruit de pot félé. A gauche, l'obscurité respiratoire est des plus manifeste ; les craquements déjà notés en arrière sont encore plus sensibles

en avant. L'auscultation de l'espace sus et sous-claviculaire dénote de la respiration saccadée, mais surtout à l'inspiration.

A droite, la respiration n'est que soufflante.

La voix est enrouée depuis environ deux mois et le larynx douloureux à la pression. L'examen laryngoscopique ayant été fait, dénota de nombreuses ulcérations tuberculeuses, surtout très confluentes au niveau des cordes vocales supérieures. Le cœur ne présente rien de particulier à signaler.

Les digestions sont relativement bonnes : cependant la malade se plaint quelquefois de vomir après ses repas ; mais il résulte de l'interrogatoire que ces vomissements doivent être uniquement mis sur le compte de la toux émétisante.

La malade se plaint aussi d'une douleur mal localisée dans la cuisse gauche, irradiant jusque dans l'articulation coxo-fémorale et d'une claudication de ce membre qui s'exagère par la fatigue et s'améliore par le repos.

Diminution de l'ouïe depuis quelque temps, mais pas d'écoulement par les oreilles.

Les urines renferment beaucoup d'albumine.

Le 26 juin 1908. — Aux deux sommets, en arrière, matité dans les deux fosses sus-épineuses. La respiration est devenue tubaire, voire même cavitaire, surtout à gauche, où l'on entend des pluies de râles humides.

Les lésions en arrière et à droite ne semblent pas descendre au-delà de la fosse sous-épineuse. A gauche on trouve des signes d'infiltration jusqu'à la base, traduits par des craquements fins.

En avant et à gauche, même répartition des lésions qu'en arrière.

En résumé, les lésions prédominant dans le poumon gauche, on peut les résumer ainsi : Ramollissement du sommet gauche : probablement petites cavernes multiples, mais pas de signes de grandes cavités. Infiltration de tout le poumon jusqu'à la base. A droite, les lésions sont beaucoup plus atténuées ; cependant quelques craquements au sommet avec respiration rude. Signes de bronchite diffuse dans le reste du poumon.

Tout le ventre est sensible à la palpation, sans météorisme cependant. Nous noterons enfin de la diarrhée (5 à 6 selles par 24 heures), mais sans aucune trace de sang.

Le 20 juillet 1908. — Depuis quelque temps, la malade se plaint

d'une douleur dans l'aisselle gauche. La température est remontée aux environs de 39°, mais on lui a supprimé, depuis quelques jours, sa marétine.

A l'auscultation, on trouve dans l'aisselle la respiration un peu soufflante, avec râles humides nombreux. Il semble que le ramollissement gagne en étendue et s'entende de la région axillaire.

La voix est complètement éteinte et on note un peu de douleur au niveau du bord gauche du cartilage thyroïde.

La malade a quelquefois un peu de subdélire, mais on peut, en même temps que la toxhémie, incriminer la néphrite.

Devant une température se maintenant constamment depuis plus de deux mois aux environs de 39°, nous lui fîmes prendre deux cachets par jour de marétine de 0 gr. 30. La température baissa aussitôt insensiblement pour se rapprocher de la normale. Quand on supprimait l'antipyrétique, la fièvre remontait. Notre malade resta un mois et demi sans discontinuer sous l'influence de la marétine, en apyrexie presque complète, et ne manifesta aucun symptôme d'intolérance, malgré le mauvais état de ses reins.

OBSERVATION XII (*Personnelle*)

T. L., 35 ans, cimentier. Entre à l'hôpital le 29 décembre 1908.

Antécédents héréditaires : Père mort accidentellement. Mère et sœurs bien portantes. Non marié.

Antécédents personnels : N'a jamais fait de maladie sérieuse. Un seul traumatisme accidentel à signaler dans ses antécédents. Jusqu'en novembre 1905, a toujours été bien portant, malgré sa profession de cimentier. En décembre, en travaillant dans un égout, il eut un refroidissement suivi de toux et d'hémoptysies cinq jours après.

Le malade fumait modérément ; il fit quelques excès de boisson (deux litres et demi de vin par jour) et eut des cauchemars. La contagion tuberculeuse paraît avoir été accidentelle chez un marchand de vin, où il venait avec des amis tuberculeux, avec hémoptysies et crachant par terre.

Il entre à l'hôpital dix jours après son refroidissement.

Etat actuel. — Il se plaint de toux quinteuse et continueuse. Il n'expectore pas beaucoup, seulement quelques crachats nummulaires.

Il a eu une hémoptysie après son entrée à l'hôpital. Sueurs nocturnes abondantes ; toux émetisante survenant le soir. Céphalalgie assez forte, surtout le matin ; le malade se plaint d'embrouillement (*sic*) de la tête.

Pituites matinales amères et verdâtres. Amaigrissement notable.

Poids, le 2 janvier : 56 kilos. Le 30 janvier : 57 kilos 300.

Examen des poudons. — Matité aux deux sommets en arrière et submatité dans les deux fosses sous-épineuses. Douleur à la pression et à la percussion à gauche. Matité à la base du poumon droit.

A l'auscultation, respiration soufflante à type caverneux au sommet droit ; après la toux, quelques fins gargouillements.

A droite, au sommet, on a une respiration soufflante de condensation du parenchyme pulmonaire, avec quelques craquements secs. A la base, râles fins de congestion très abondants et éclatant par bouffées à la fin de l'inspiration.

En avant : on a de la matité dans les régions sous-claviculaires. Diminution de la respiration à droite, avec quelques craquements secs dans les efforts de toux.

La température oscille entre 38° et 39°.

Pas de constipation, ni diarrhée.

Cœur. — Rien à signaler. Pouls, 81 faible. Tension artérielle, 13.

Urines : 1500 grammes ; pas d'albumine.

6 janvier. — On donne au malade 0 gr. 30 de marétine à 5 heures. Une demi-heure après on a une petite crise sudorale et la température, de 39°2, deux heures après est tombée à 37°7.

7 janvier. — La céphalalgie a disparu, mais les sueurs ont un peu continué pendant la nuit. On prescrit alors matin et soir 0 gr. 30 de marétine. Les urines augmentent un peu de volume et la température se maintient aux environs de 37°7.

8 janvier. — Températures :

7 heures matin : 37°7.

11 heures matin : 39°2 (0,30 marétine).

3 heures soir : 38°1.

5 heures soir : 37°4. Urines : 1 litre 600.

9 janvier :

7 heures matin : 37°9.

11 heures matin : 38°1.

5 heures soir : 37°5. Urines : 1 litre 300.

10 janvier :

7 heures matin : 37°5.

11 heures matin : 37°8.

5 heures soir : 37°2. Urines : 1 litre 450.

Nous avons eu ainsi pendant huit jours quelques oscillations, mais, après ce laps de temps, la température devint plus uniforme et ne dépassa jamais 37°8.

Nous avons en outre constaté la disparition complète de la céphalalgie ; les sueurs devinrent de moins en moins abondantes. L'appétit augmenta peu à peu et les troubles digestifs s'amendèrent. La toux, les vomissements et l'expectoration ne se sont pas sensiblement modifiés, mais la tension artérielle qui oscillait à son entrée entre 13 et 14, est montée à 15.

Pas d'accidents secondaires à signaler.

CONCLUSIONS

De toutes les observations que nous avons recueillies, ressort un fait certain : c'est qu'on ne peut pas espérer, par la seule administration plus ou moins prolongée d'un antithermique, supprimer définitivement la fièvre tuberculeuse, et guérir ainsi la maladie, car la médication antipyrétique est sans action sur les lésions pulmonaires dont cette fièvre relève.

Cependant, notre antifébrine donne des résultats certains et précieux, au moins temporairement. Elle peut amener une détente d'assez longue durée dans l'évolution de l'affection.

Avec cette médication antithermique, nous avons vu cesser la persistance de la fièvre, qui ne laissait aucun répit aux malades. Nous avons constaté, sinon la disparition totale, au moins la diminution très sensible des sensations pénibles, des malaises, des douleurs, des céphalalgies qui accompagnent la fièvre, et ont une place bien évidente dans son cortège de fatigues.

L'anorexie s'atténuaît aussi de plus en plus, et c'est par cette lutte contre la fièvre, que nous avons pu permettre à des phtisiques de se nourrir, et de réparer ainsi le préjudice causé à la nutrition par les symptômes fébriles.

La marétine, préconisée dès le début pour le traitement des pyrexies tuberculeuses, est une acétanilide méthylée, maintenant très bien définie chimiquement, et ayant une action antithermique très nette.

Elle s'élimine surtout par les reins, assez lentement, mais, maniée avec prudence, elle n'amène généralement aucun phénomène toxique.

Elle est facilement décelée dans l'urine, traitée préalablement par le sous-acétate de plomb liquide, au moyen de l'ammoniaque, qui teintera le liquide en jaune-orangé, ou avec la liqueur de Fehling, qui le fera virer au vert-émeraude.

Contrairement à ce qu'ont avancé certains auteurs, nous n'avons jamais noté de réaction sudorale, ayant pu être réellement mise sur le compte de la marétine.

A doses modérées, elle est toujours mieux supportée que la cryogénine, et son action se produit doucement sans brusquerie, sans phénomènes secondaires sur l'appareil digestif, sans troubles circulatoires ni sécrétoires.

L'accoutumance de l'organisme peut se produire dans la généralité des cas, au bout de 10 à 15 jours.

Pour amener l'apyrexie, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses élevées ; soixante centigrammes par jour, en deux fois, nous ont paru être la dose optima.

Pendant que le malade est sous l'action de l'antipyrétique, il faut le mettre systématiquement au repos.

Suivant le précepte formulé par DAREMBERG, nous ne

donnerons pas la marétine uniquement pour arrêter un accès de fièvre, mais pour empêcher sa production.

Nous la ferons agir juste avant l'accès ; nous ne l'administrerons donc pas à doses fractionnées le long de la journée, car son action risquera de se produire à n'importe quelle période du cycle fébrile.

On la donnera à des heures variables, déterminées dans chaque cas, par le moment où l'accès de la veille se sera produit.

Nous retiendrons également ce fait que la marétine n'a qu'un effet transitoire et qu'il faut que le malade soit pendant un certain temps sous son action.

Tout en faisant une étude spéciale de la marétine au point de vue antithermique, nous avons passé en revue les divers antipyrétiques connus, et sans vouloir chercher à prendre parti uniquement pour le produit qui nous occupe, nous avons fait remarquer qu'il avait les mêmes vertus, les mêmes pouvoirs, sans présenter toutefois les quelques inconvénients que l'on peut rencontrer chez les autres antithermiques.

En résumé, ramener un état de bien-être chez des malades fatigués et cachectiques, n'est-ce point déjà un succès ?

Hélas ! nous le savons bien, la marétine, malgré tous ses pouvoirs et toutes ses qualités, ne peut guérir la tuberculose, mais nous avons pu nous convaincre, et nous restons bien persuadés, qu'elle peut nous aider d'une façon certaine à lutter contre ce terrible mal. Nous regardons la marétine comme un de ces remèdes qui apportent avec eux une

rémission, durable quelquefois, souvent momentanée dans la marche progressive de la phtisie.

Et avec la marétine, espérons-le, du moins, le médecin possédera un moyen de plus pour soulager les tuberculeux dépérissant chaque jour, et remplir plus facilement son rôle, puisque, dit-on, « le médecin guérit quelquefois, soulage souvent, et console toujours ».

Vu : *Le Doyen,*

D. LANDOUZY.

Vu : *Le Président de thèse,*

A. ROBIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

- Arnozan.** — Précis de thérapeutique. Tome I^{er}, page 494. Les antithermiques analgésiques.
- Bauer.** — Société des Sanatoria de Nuremberg. Annuaire de 1905.
- Barjansky.** — Sur la Marétine et ses actions antipyrétiques (Berlin, Klin. Wochenschrift, 1904).
- Blanc** (Alfred). — Contribution à l'étude de la Marétine (carbaminatate de tolylhydrazine). Thèse de médecine. Montpellier, 1905-06.
- Elkan.** — De l'action de la Marétine, antipyrétique nouveau, sur la fièvre des phthisiques (*Munchner medizinische, Woch...* 1904, N^o 30).
- Guinard et Bertier.** — De l'action des antipyrétiques sur la fièvre des tuberculeux (*Bulletin médical*, mars 1905).
- Heinrich** (Ferdinand). — Sur l'action et les actions accessoires de la marétine (*Thérapeutische Monatshefte*, mars 1905).
- Helmbrecht.** — Sur la marétine (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1904, n^o 27).
- Kaupe** (Walter). — Nos observations sur les phthisiques, avec un antipyrétique nouveau, la marétine (*Deutsche Medizinische Wochenschriften...* 1904, n^o 27).
- Kuhnel.** — Wiener Klinische Wochenschrift 1906, n^o 2, page 43.
- Lemaire et Dubourdieu.** — Sur la posologie de la marétine et la durée de son élimination (*Journal de Médecine de Bordeaux*, n^o 18, mai 1908).
- Réactions d'un nouvel antithermique : la marétine (*Répertoire et Archives de Pharmacie*, février 1907).
- Recherches sur l'élimination rénale de la marétine (*Répertoire et Archives de Pharmacie*, 1907, page 145).
- Lyon et Loyseau.** — Formulaire de thérapeutique, 1907, page 294.

- Reinhard** (Heinrich). — Sur la marétine, nouvel antithermique (Discours pour la fête du 50^e anniversaire de la fondation Huysen, à Essen, 18 oct. 1904).
- Rénon et Verliac**. — De l'action de la marétine sur la fièvre des phtisiques (*Journal des Praticiens*, 4 mars 1905. — *Archives générales de Médecine*, 16 mai 1905).
- Schmidt**. — Rapport sur les antithermiques (Congrès de Médecine de Bordeaux, 1905).
- Soberheim** (Wilhelm). — Sur l'emploi de la marétine dans le rhumatisme articulaire aigu (*Deutsche Medizinische Wochens.*, 1905, n^o 15).
- Testé** (Marcel). — Contribution à l'étude de la marétine. (Thèse Bordeaux, juin 1908).
- Ulrich** (Albert). — Contribution à l'étude de la marétine (*Die Eilkunde*, 1905, n^o 5).
- Zambelli et Fioro**. — Il Morgagni, page 193, 1907, et les Nouveaux remèdes, 1907, page 463.
-

Imprimerie spéciale de la Librairie H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, 9, rue de l'Eperon, Paris.

